

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

MARIANA ANDRADE MENDES CHAVES

**INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E OCORRÊNCIA
DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM
ALIMENTOS: UMA ABORDAGEM
SISTEMÁTICA E META-ANALÍTICA**

Belo Horizonte

2021

MARIANA ANDRADE MENDES CHAVES

**INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E OCORRÊNCIA
DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM
ALIMENTOS: UMA ABORDAGEM
SISTEMÁTICA E META-ANALÍTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Ciência de Alimentos.

Área de concentração: Ciência de Alimentos

Orientador: Prof^a. Dra Verônica Ortiz Alvarenga

Coorientadora: Prof^a. Dra Inayara Cristina Alves Lacerda

Belo Horizonte
2021

Chaves, Mariana Andrade Mendes.
C512i Incidência, prevalência e ocorrência de *Staphylococcus aureus* em alimentos [recurso eletrônico]: uma abordagem sistemática e metaanalítica / Mariana Andrade Mendes Chaves. – 2021.

1 recurso eletrônico (110 f. : il.) : pdf.

Orientadora: Verônica Ortiz Alvarenga.

Coorientadora: Inayara Cristina Alves Lacerda

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Alimentos – Contaminação – Teses. 2. Alimentos – Controle de qualidade – Teses. 3. Intoxicação alimentar – Teses. 4. Surtos de doenças – Teses. 5. Metanálise – Teses. I. Alvarenga, Verônica Ortiz. II. Lacerda, Inayara Cristina Alves. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.954



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E OCORRÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM ALIMENTOS: UMA ABORDAGEM SISTEMÁTICA E META- ANALÍTICA

MARIANA ANDRADE MENDES CHAVES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 10 de dezembro de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Dra. Verônica Ortiz Alvarenga (Orientadora e presidente da comissão) - UFMG

Profa. Dra. Inayara Cristina Alves Lacerda (Coorientadora) - UFMG

Profa. Dra. Andreia Fonseca de Faria - University of Florida

Profa. Dra. Arícia Mara Melo Possas - Universidad de Córdoba

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Andreia Fonseca de Faria, Usuária Externa**, em 10/12/2021, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Arícia Mara Melo Possas, Usuário Externo**, em 10/12/2021, às 16:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Veronica Or z Alvarenga, Professora do Magistério Superior**, em 13/12/2021, às 13:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Inayara Cris na Alves Lacerda, Membro de comissão**, em 13/12/2021, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#). A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_e
[0](#), informando o código verificador **1141653** e o código CRC **185E00C9**.

*Á Deus e à minha família, especialmente,
aos meus pais, minha irmã e meus avós!*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ser absolutamente TUDO na minha vida! Por me permitir sonhar e mais que isso, viver esse sonho! Por me carregar no colo e ser o meu maior mestre, me ensinando que “Tudo é possível ao que crê!” Toda honra e toda glória seja dada sempre a ELE!

Aos meus pais, Julio e Silvânia, que são minha maior inspiração de amor, fé, perseverança e dedicação! Obrigada por me apoiarem incondicionalmente, por impulsionarem meus sonhos e por acreditarem em mim! Amo vocês!

À minha irmã, Ana Clara, por seu amor, incentivo e carinho, sua admiração e cuidado me inspiram a buscar o meu melhor! Amo você!

À toda minha família, que foi essencial para que eu chegasse até aqui, agradeço especialmente aos meus avós pelo amor puro e incondicional!

Às professoras, Verônica e Inayara, não somente pela orientação, mas também pela oportunidade, confiança, paciência, compreensão e ensinamentos!

À Universidade Federal de Minas Gerais, aos professores e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos pela oportunidade e todo o conhecimento compartilhado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa concedida.

À minha querida IC e amiga, Letícia Murta, por todo o apoio, incentivo, amizade, leveza e companhia em nossas longas jornadas de laboratório.

Às minhas queridas amigas e companheiras, Ludmila e Tássia, por estarem comigo em todos os momentos bons e ruins, me presenteando com uma linda amizade que levarei para toda a vida.

Aos queridos amigos, Ana Luiza Soares, Pâmela, Vinícius, Thaís, Danielle, Fábio, Cristiano, Renata e Ana Paula, pela parceria e as alegrias partilhadas durante nossa caminhada acadêmica.

Á comunidade R-ladies pelos ensinamentos compartilhados, em especial a Layla e Numiá, sempre muito gentis e disponíveis.

Á todos os técnicos e colaboradores do PPGCA, em especial: Rafael, Gabriel e Elaine por todo suporte dispensado de forma tão gentil e atenciosa.

*“Mas é preciso ter força, é preciso ter raça
É preciso ter gana sempre!”
“... Quem traz na pele essa marca possui
A estranha mania de ter fé na vida!”
(Milton Nascimento)*

RESUMO

Apesar de fazer parte da microbiota normal dos seres humanos, *Staphylococcus aureus* é um dos principais patógenos causadores de infecções humanas, tanto de origem comunitária quanto hospitalar. Em saúde pública, e principalmente na área de vigilância sanitária de alimentos, é considerado um dos mais frequentes causadores de surtos de toxinfecção alimentar. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática e uma meta análise sobre a contaminação por *S. aureus* e suas enterotoxinas, em alimentos, a partir de dados já publicados e indexados em bases de dados. Foram analisados 51 estudos publicados entre 1980 e 2021 e obtidos dados de mais de 30.000 amostras entre as análises de *S. aureus* e toxinas. Observou-se, uma prevalência de 52,29% (IC=95%:21,86-81,96%) de *S. aureus* entre as 12.948 amostras de alimentos analisadas. Para as toxinas foi observada uma prevalência de 24,16% (IC=95%:3,21-55,82%). A partir dos dados analisados evidenciou-se, que ao longo dos anos houve um aumento crescente, no número de casos de alimentos contaminado por *S. aureus*, especialmente na segunda década dos anos 2000. As classes de alimentos que mais favoreceram o crescimento do micro-organismo e a produção de suas toxinas foram respectivamente produtos lácteos, proteínas/produtos cárneos, vegetais e produtos de padaria.

Palavras chaves: doenças veiculadas por alimentos; alimentos seguros; surtos; meta análise; toxinfecção alimentar.

ABSTRACT

Despite being part of the normal microbiota of human beings, *Staphylococcus aureus* is one of the main pathogens causing human infections, both of community and hospital origin. In public health, and especially in sanitary food, sanitary food surveillance is considered one of the most frequent causes of food poisoning outbreaks. The objective of this work was to carry out a systematic review and a meta-analysis on the contamination by *Staphylococcus aureus* and its enterotoxins in foods, based on data already published and indexed in databases. A total of 51 studies published between 1980 and 2021 were analyzed. The data were obtained from more than 30,000 samples between the analysis of *S. aureus* and toxins. The prevalence of *S. aureus* was 52.29% (CI=95%: 21.86-81.96%) in different food samples. For toxins, a prevalence of 24.16% was observed (CI=95%: 3.21-55.82%). From the analyzed data, a growing incidence of food contaminated by *S. aureus* was evidenced over the years, especially in the second decade of the 2000s. Of its toxins were dairy products, proteins/meat products, , vegetables, and bakery products.

Keywords: foodborne diseases; safe food; outbreaks; meta-analysis; food poisoning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama PRISMA para seleção de estudos-----	72
Figura 2- Prevalência estimada para <i>S. aureus</i> no total de estudos analisados--- -----	78
Figura 3- Prevalência de <i>S. aureus</i> em diferentes matrizes alimentícias----- -----	79
Figura 4- Prevalência de <i>S. aureus</i> em fontes associadas a produção de alimentos-----	82
Figura 5- Prevalência de <i>S. aureus</i> em diferentes regiões continentais----- -----	83
Figura 6- Meta regressão para estimar a prevalência de <i>S.aureus</i> ao longo dos anos -----	84
Figura 7- Prevalência de toxinas em diferentes matrizes alimentícias----- -----	85
Figura 8- Prevalência de toxinas em alimentos, análise qualitativas e quantitativas-----	86
Figura 9- Toxinas mais prevalentes por classe de alimentos----- -----	88
Figura 10- Prevalência de toxinas de acordo com a atividade de água----- -----	89
Figura 11- Prevalência de toxinas de acordo com a temperatura média de coleta----- -----	90

LISTA DE TABELAS

CÁPITULO I

Tabela 1- Surtos provocados por *S. aureus* e toxinas estafilocócicas em diferentes matrizes alimentícias-----27

Tabela 2- Surtos alimentares envolvendo *S. aureus* e suas enterotoxinas---42

CÁPITULO II

Tabela 1- Fonte de informações primárias extraídas dos estudos----- 75

Tabela 2- Características gerais das análises em diferentes matrizes alimentícias-----81

Tabela 3- Características gerais da produção de toxinas em diferentes matrizes alimentícias-----91

LISTA DE SIGLAS

DVA- Doenças Veiculadas por Alimentos

OMS- Organização Mundial de Saúde

SE- Staphylococcal Enterotoxin (Enterotoxinas Estafilocócicas)

SFD- Staphylococcal Food-borne Diseases (Doenças Estafilocócicas Alimentares)

MRSA- *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

aw- Water activity (atividade de água)

RDC- Resolução de Diretoria Colegiada

TSST-1- Toxic Shock Syndrome Toxin (Toxina da Síndrome do Choque Tóxico)

OSP- Cellophane-Over-agar (Celofane sobre o ágar)

ELISA- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Ensaio de imunoabsorção enzimática)

PCR- Polymerase Chain Reaction (Reação de Cadeia da Polimerase)

INCSSN- International Nomenclature Committee for Staphylococcus Superantigens (Comitê internacional de Nomenclatura para Superantígenos de *Staphylococcus*)

CDC- Center for Diseases Control (Centro de Controle de Doenças)

SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

UHT- Ultra-high Temperature (Temperatura ultra alta)

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1 Introdução	16
2 CAPÍTULO I	19
2.1 Revisão de Literatura	20
2.1.1 Gênero <i>Staphylococcus</i>	20
2.1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	21
2.1.1.1 Características gerais:.....	21
2.1.1.2 Cultura e detecção	22
2.1.1.3 Fonte de contaminação	23
2.1.1.4 Epidemiologia	24
2.1.1.5 Importância em alimentos	25
2.1.3 Enterotoxinas.....	28
2.1.1.6 Características gerais.....	28
2.1.1.7 Método de detecção	29
2.1.1.8 Epidemiologia e importância em alimentos	31
2.1.4 Doenças veiculadas por alimentos (DVA)	34
2.1.1.9 Características gerais:.....	34
2.1.1.10 Intoxicações alimentares Estafilocócicas:	35
2.1.1.11 Surtos alimentares:.....	36
2.1.1.12 Epidemiologia de surtos alimentares no mundo:.....	38
2.1.5 Revisão sistemática.....	42
2.1.6 Meta análise	43
2.1.1.13 Modelos de efeitos fixos:	45
2.1.1.14 Modelos de efeitos aleatórios:.....	47
2.1.1.15 Heterogeneidade:.....	48
Referências Bibliográficas	49
3 CAPÍTULO II.....	66
3.1 Introdução.....	69
3.2 Materiais e métodos	71
3.2.1 Desenho do estudo e critérios de seleção.....	71
3.2.2 Estratégia de busca	72
3.2.3 Critérios de Elegibilidade	73
3.2.3.1 Critérios de inclusão	73

3.2.3.2 Critérios de exclusão	73
3.2.3.3 Extração e tratamento dos dados:.....	73
3.3 Resultados.....	74
3.3.1 Revisão sistemática.....	74
3.3.2 Características relevantes dos estudos	77
3.3.3 Meta análise e metaregressão	81
3.3.4 Presença e concentração de Toxinas estafilocócicas em alimentos	89
3.4 Discussão	95
3.5 Conclusão.....	99
Referências Bibliográficas	101

1. INTRODUÇÃO

As doenças veiculadas por alimentos (DVA) são uma grande preocupação de saúde pública mundial. A Organização Mundial de Saúde (OMS) as define como "doença de natureza infecciosa ou tóxica causada pelo consumo de alimentos ou água, ou ainda, que se pensa ser causada pelo consumo de alimentos" (BRASIL, 2010). As doenças causadas pela contaminação de alimentos por *Staphylococcus aureus* e suas enterotoxinas é uma das causas mais comuns de doenças veiculadas por alimentos relatada nos Estados Unidos (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014). Essas doenças costumam ter início rápido após a ingestão de alimentos contaminados (geralmente 3–5 horas) e ocorre com produção de uma ou mais enterotoxina pela bactéria, durante o seu crescimento, em temperaturas favoráveis (7 a 48 °C, sendo a toxina produzida a partir de 10 °C) (LE LOIR; BARON; GAUTIER, 2003). Embora, várias enterotoxinas estafilocócicas (SE) tenham sido identificadas, a enterotoxina A, que é altamente estável ao calor, é a causa mais comum de doenças estafilocócicas alimentares (DEA) em todo o mundo (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014). Investigações de surtos descobriram que práticas inadequadas no momento da manipulação de alimentos são responsáveis pela maioria dos surtos de DEA. Vários estudos documentaram a prevalência de *S. aureus* em muitos produtos alimentícios, incluindo carne crua no varejo, indicando que os consumidores estão em risco potencial de colonização por *S. aureus* e subsequente infecção (ARGUDÍN; MENDOZA; RODICIO, 2010).

A presença de patógenos em produtos alimentícios constitui um risco potencial para os consumidores e causa graves perdas econômicas associados ao descarte do alimento contaminado, perda de produtividade dos indivíduos acometidos por essas doenças e os custos que podem gerar ao sistema de saúde. Os sintomas de DEA incluem náuseas, vômitos e cólicas abdominais com ou sem diarreia (OPAS, 2021). As medidas preventivas incluem práticas seguras de manuseio e processamento de alimentos, manutenção da cadeia de frio, limpeza e desinfecção adequadas de equipamentos, prevenção de

contaminação cruzada em casa e na cozinha, e prevenção de contaminação da fazenda à mesa (BRASIL, 2004).

Em saúde pública, em particular na área de vigilância sanitária de alimentos, *S. aureus* é considerado um dos mais frequentes causadores de surtos de toxinfecção alimentar, devido ao importante papel desempenhado pelos manipuladores, durante as diferentes etapas de processamento dos alimentos, somando-se aos riscos de contaminação das matérias-primas desde a sua origem e às temperaturas inadequadas de conservação pós-cozção (OLIVEIRA SILVA, 2018).

Apesar de fazer parte da microbiota normal dos seres humanos, *S. aureus* é um dos principais patógenos causadores de infecções humanas, tanto de origem comunitária quanto hospitalar e por isso é a espécie mais extensivamente estudada entre os *Staphylococcus* (FERREIRA et al., 2015). Este micro-organismo trata-se de um patógeno oportunista e ubiqüitário, responsável por causar desde infecções de pele a infecções sistêmicas graves e intoxicações alimentares (SPICER, 2002; BERNARDO et al., 2005; CASEY et al, 2007 e JUNIE,2018).

Sua importância epidemiológica está intimamente ligada à sua capacidade de adquirir resistência a antimicrobianos (*S. aureus* resistentes à meticilina, conhecidos como MRSA) e por ser a espécie do gênero mais relacionada a surtos de intoxicação alimentar (BENKERROUM, 2018; OLIVEIRA, 2019).

Apesar de existirem inúmeros estudos que relatam a contaminação de alimentos por *S. aureus* e suas enterotoxinas, não há um consenso sobre quais alimentos tem maior prevalência ou estão mais associados aos surtos de DEA no mundo todo. Partindo desse princípio, surgiu um novo delineamento de pesquisa: a revisão sistemática da literatura, que nada mais é que um tipo de investigação focada em questão bem definida, visando identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis (GALVÃO; PEREIRA, 2014). As revisões sistemáticas devem ser redigidas de modo a abranger o máximo de conteúdo e de maneira imparcial, ou seja, a escrita não deverá ser tendenciosa. Os critérios adotados devem ser descritos claramente, de modo que possibilite a outros pesquisadores repetir o procedimento. As revisões sistemáticas de boa qualidade são consideradas o melhor nível de evidência para tomadas de

decisão (MEERPOHL et al, 2012). Ao final das revisões sistemáticas é realizada uma meta análise, que é o resumo estatístico dos dados dos trabalhos analisados.

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática e uma meta análise sobre a contaminação por *Staphylococcus aureus* e suas enterotoxinas, em alimentos, a partir de dados já publicados e indexados em bases de dados. Os resultados visam compreender as principais etapas de contaminação, os alimentos com maior concentração de enterotoxinas, bem como as condições que propiciam sua proliferação e desenvolvimento. Os resultados também podem contribuir com as investigações de surtos e com a proposição de medidas mitigadoras para evitar contaminação de alimentos por *S.aureus* e consequentemente a produção de suas enterotoxinas.

2. CAPÍTULO I

2.1 Revisão de Literatura

2.1.1 Gênero *Staphylococcus*

Os estafilococos são bactérias Gram positivas, cujo diâmetro oscila entre 0,5 e 1,5 micras. O primeiro registro desse micro-organismo foi feito em 1880, na Escócia, por Alexander Ogston, que os caracterizou como cocos que apresentavam arranjos de cachos após coloração. Assim o micro-organismo foi denominado de *Staphylococcus*, derivado do grego, em que "staphyle" significa cacho de uvas e "coccus" grão de semente (BAIRD PARKER, 1990; HARRIS et al, 2002). Este gênero apresenta bactérias imóveis, não esporuladas e, geralmente, não capsulados que crescem em pH 7,0 e a temperatura ótima de 37 °C. As colônias são formadas em placa com ágar, após 18 – 24 horas de incubação, apresentam-se arredondadas, lisas e brilhantes (SANTOS et al, 2007).

O gênero *Staphylococcus*, está inserido no filo Firmicutes e pertence à família *Staphylococcaceae* (EUZÉBY, 2020). Entre as três principais espécies patogênicas para o homem estão: *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*, sendo que *S. aureus* é a espécie mais virulenta e o patógeno com maior relevância devido ao fato de ser a que está mais associada a doenças estafilocócicas. Além de ser o principal agente patogênico envolvido na etiologia de infecções tanto na comunidade como no ambiente clínico e hospitalar (BANNERMAN, 2003; CERQUEIRA; ALMEIDA, 2013; LIMA MARQUES et al., 2015; PRADO et al., 2015; GARCIA et al., 2016).

O gênero *Staphylococcus* é dividido em dois grupos com base no comportamento fenotípico de produção da coagulase, uma enzima que converte o fibrinogênio em fibrina, através da ativação da protrombina, levando à coagulação do sangue. As espécies que não possuem essa capacidade são classificadas como coagulase negativa e aquelas que possuem capacidade coagulativa são classificadas como coagulase positiva. As enzimas coagulases são os principais fatores de virulência dos estafilococos, pois contribuem para o desenvolvimento de pseudocápsulas que promovem a formação de abscessos

e o agravamento das infecções, podendo causar até mesmo bacteremias estafilocócicas (infecções sistêmicas) e endocardite (infecção do tecido de revestimento interno do coração) (BONAR; MIĘDZOBRODZKI; WLADYKA, 2018).

Atualmente o gênero *Staphylococcus* compreende 61 espécies (EUZÉBY, 2020). Dentre as espécies de *Staphylococcus* já caracterizadas, são conhecidas, 39 espécies que foram classificadas como coagulase-negativa e 7 espécies coagulase-positivas: *S. aureus*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. hyicus*, *S. delphini*, *S. lutrae*, *S. intermedius* e *S. pseudointermedius*.(BECKER; HEILMANN; PETERS, 2014;EUZÉBY, 2020).

2.1.2 *Staphylococcus aureus*

2.1.2.1 Características gerais:

Staphylococcus aureus são micro-organismos mesófilos com temperatura de crescimento variando entre 7 e 47,8 °C. São capazes de produzir enterotoxinas termoestáveis, baseado na heterogeneidade antigênica, são conhecidas mais de 20 tipos classificados em ordem alfabética (SEA,SEB,SEC..) além da enterotoxina TSST-1 que é a causadora da síndrome do choque tóxico (AHMAD-MANSOUR et al., 2021). A produção de enterotoxinas, ocorre geralmente em temperaturas a partir de 10 °C, mas há relatos de produção em até 7 °C (HENNEKINNE; DE BUYSER; DRAGACCI, 2012a; TSUTSUURA; SHIMAMURA; MURATA, 2013).O pH ideal para seu desenvolvimento varia entre 7,0 a 7,5, mas é possível a multiplicação em alimentos com pH variando entre 4,2 e 9,3 (PRADO et al., 2015). Este grupo de micro-organismos ainda tem a capacidade de sobreviver e se multiplicar em uma concentração de cloreto de sódio de até 15%, uma característica que explica a presença desses micro-organismos em alimentos curados (SANTANA et al., 2010). Quanto à atividade de água (a_w), possuem capacidade de se multiplicarem em alimentos com

valores de atividade de água inferiores ao normalmente considerados mínimos para outras bactérias comumente encontrada em alimentos como *Salmonella* spp. ($a_w = 0,92 - 0,95$) e *Clostridium perfringens* ($a_w = 0,93 - 0,95$), sendo que o valor mínimo de a_w para o desenvolvimento dessa espécie é 0,86 (MARQUES GARCIA, 2004). Entretanto, há relatos de sua multiplicação em alimentos como cereais por exemplo, que possuem atividade de água inferior a 0,83 (WONG; BERGDOLL, 2002).

2.1.2.2 Cultura e detecção

Dentre os meios utilizados para sua detecção destaca-se o meio seletivo e diferencial Baird Parker, suplementado com Telurito de Potássio e solução de gema de ovo. Nesse meio as colônias típicas de *S. aureus* são negras devido a redução do Telurito a Telureto e circundadas por um halo de precipitação (interno) e outro transparente (externo) pela produção de lecitinase (BAIRD PARKER, 1962). O caldo Giolitti-Cantoni também é utilizado, esse é classificado como um meio recomendado para a detecção de *S. aureus* em alimentos ou materiais que possuem este micro-organismo em quantidades muito baixas (inferior a 1 UFC/g ou mL). Este meio é comumente empregado para a pesquisa de *S. aureus* em alimentos destinados a alimentação infantil, tal como leite em pó e fórmulas infantis, o que é adequado, uma vez que a legislação exige a ausência desse micro-organismo em 1 g de amostra (CHOPIN et al., 1985; BRASIL, 2021). Há também métodos rápidos como o Petrifilm® Staph Express Count System (3M, 2021) que é um teste baseado em um sistema de filme duplo, onde um dos filmes, chamado base, é recoberto por nutrientes desidratados, o outro filme constitui a camada superior e é composto por polietileno adicionado de indicadores. A amostra, diluída ou não, é inoculada na superfície do filme base e o filme superior é sobreposto. A amostra inoculada é incubada na temperatura apropriada para crescimento de cada micro-organismo (para *S. aureus*, 37°C) bem como pelo período de incubação específico. Após a incubação, as colônias são enumeradas e o resultado é expresso em UFC/mL (AUGUSTO NERO; BELOTI; DE AGUIAR FERREIRA BARROS,

2000; SANT'ANA et al., 2002; TESSINARI et al., 2006). A identificação por técnicas de biologia molecular também tem sido muito utilizada, principalmente como alternativa às limitações que os outros métodos apresentam, como por exemplo a quantidade de amostra coletada. Essa técnica é realizada através da amplificação e sequenciamento do gene 16S rRNA para identificação de *S. aureus*. Jonhson e colaboradores (2016) utilizaram essa técnica e conseguiram identificar *S. aureus* em amostras de vias aéreas de crianças com fibrose cística, utilizando os primers STPYC E STPYR2 (KONEMAN, 2001; LANGE et al., 2011; JOHNSON et al., 2016).

2.1.2.3 Fonte de contaminação

S. aureus é uma espécie ubíqua que tem como principal reservatório humanos e animais, colonizando principalmente, pele e mucosas (fossas nasais, garganta e intestinos). Costumam colonizar também, o úbere de animais causando mastite (inflamação dos tecidos mamários), esse costuma ser um importante influenciador na contaminação de leite cru. Além dos organismos vivos, *S. aureus* também estão presentes no ambiente, é muito comum encontrá-los em superfícies, utensílios e equipamentos e sua capacidade de formação de biofilme favorece essa colonização (FILIPELLO et al., 2020).

Os alimentos são importante veículos de contaminação desse micro-organismo, em relação as classes mais frequentemente envolvidas existem vários relatos de contaminação de produtos lácteos (principalmente aqueles produzidos com leite não pasteurizado e não submetido a processamento térmico antes de ser consumido). A presença de *S. aureus* e suas enterotoxinas foi detectada em queijos da região da Serra da Canastra (BORELLI et al., 2006), em queijo de cabra fresco (JANŠTOVÁ et al., 2010a) e em amostras de leite cru (CUPÁKOVÁ et al., 2012).

Alimentos composto por proteínas, principalmente produtos cárneos, também favorecem a multiplicação de *S. aureus* e consequente produção de enterotoxinas. A contaminação por *S. aureus* foi descrita em carnes fermentadas e carne de porco grelhada (MELLMANN et al., 2008) e em

salsicha suína e frango (DENAYER et al., 2017). Outras matrizes alimentícias como vegetais em saladas cruas, produtos de padaria como tortas doces e bolos confeitados, e também frutos do mar, são frequentemente associados a intoxicações causadas por enterotoxinas estafilocócicas (PEREIRA et al., 1994; NETO et al, 2002; FETSCH et al., 2014; DENAYER et al., 2017).

2.1.2.4 Epidemiologia

S. aureus é um micro-organismo considerado como a principal causa de infecções bacterianas humanas e também um dos principais patógenos associados a infecções sistêmicas de origem comunitária e hospitalar em todo o mundo (Referência). Podem causar infecções severas que variam desde infecções de pele e tecidos, intoxicações alimentares, até necrose pulmonar fatal e septicemia (CHEN; CHIOU; TSEN, 2004; CHAVES, 2012; HENNEKINNE; DE BUYSER; DRAGACCI, 2012). Dentre as doenças causadas pelas toxinas produzidas por esse micro-organismo, destacam-se a Síndrome do Choque Tóxico, Síndrome da Pele Escaldada, gastroenterite, enterocolite, diarreia e intoxicações alimentares (CIUPESCU et al., 2018). Há ainda, um elevado número de relatos de infecções por *S. aureus*, associadas a procedimentos médicos, incluindo o uso de próteses, imunossupressores e cateteres (SANTOS et al., 2021).

Sua importância epidemiológica está intimamente ligada à sua capacidade de adquirir resistência a antimicrobianos (*S.aureus* resistentes à meticilina, conhecidos como MRSA) e também por ser a espécie do gênero mais relacionada a surtos de intoxicação alimentar (BENKERROUM, 2018; OLIVEIRA et al., 2019).

São utilizadas para o tratamento de infecções causadas por MRSA, os antimicrobianos: vancomicina, teicoplanina, linezolida e daptomicina (DEWEY-MATTIA et al., 2019; BRASIL, 2021). Terapias baseadas no uso de glicopeptídeos (como teicoplanina e, principalmente, vancomicina) tem sido considerado padrão ouro para o tratamento de MRSA (SANTOS et al., 2021). Entretanto, já foram relatados casos de resistência ou susceptibilidade

reduzida de *S. aureus* a esses antimicrobianos em vários países, incluindo o Brasil (REHM; TICE, 2010; GARCÍA et al., 2010; KELLEY et al., 2011; ARIAS et al., 2017; JUNIE et al., 2018).

É importante ressaltar que a epidemiologia do *S. aureus*, principalmente aquela resistente à meticilina (MRSA) está em constante mudança, pois as espécies circulantes bem como seus perfis de resistência a antibióticos irão variar consideravelmente a depender da região e do país onde são encontrados (MEJÍA; ZURITA; GUZMÁN-BLANCO, 2010; OLIVEIRA SILVA, 2018).

2.1.2.5 Importância em alimentos

Em saúde pública, em particular na área de vigilância sanitária de alimentos, *S. aureus* é considerado um dos mais frequentes causadores de surtos de toxinoses. Por ser um micro-organismo ubíquo, pode causar contaminação de produtos alimentícios durante as diferentes etapas de processamento dos alimentos, desde o preparo até o momento em que são servidos, a depender dos parâmetros de conservação (OLIVEIRA; REZENDE, 2012).

S. aureus pode crescer em uma ampla faixa de temperatura, 7 ° a 48,5 °C, essa faixa engloba a temperatura de 25 °C considerado como temperatura ambiente, onde vários alimentos ficam expostos por longos períodos antes do consumo (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014; AHMAD-MANSOUR et al., 2021). A quantidade de água disponível nos alimentos também é um importante fator que influencia o crescimento bacteriano. A atividade de água (a_w) necessária para o crescimento de *S. aureus* é 0,86 e a maioria dos alimentos onde são encontrados (Produtos lácteos, produtos cárneos e vegetais por exemplo) apresenta $a_w = 0,93 - 0,99$, ou seja ambiente mais que favorável a seu crescimento (MARQUES GARCIA, 2004). Todas essas características favorecem o seu crescimento em muitos produtos alimentícios (LE LOIR; BARON; GAUTIER, 2003; KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014).

Sabe-se também que as contaminações causadas por *S. aureus* em alimentos estão relacionadas aos manipuladores e ao ambiente onde os alimentos são

produzidos (Referência). Isso pode ser explicado pelo fato desse micro-organismo fazer parte da microbiota normal de humanos (mucosas nasais, intestinos), e por sua capacidade de colonizar e sobreviver em ambientes potencialmente secos e estressantes como fômites (superfícies inanimadas) e roupas, pois apresentam tolerância à dessecação. *S. aureus* pode permanecer viável nas mãos e superfícies ambientais por longos períodos após o contato inicial e condutas inadequadas do manipulador, como conversar e espirrar sobre o alimento manipulado bem como a falta de higiene adequada das mãos, utensílios e ambiente culminará em contaminações cruzadas, comprometendo o alimento (SCOTT; BLOOMFIELD, 1990; KUSUMANINGRUM et al., 2002; CHAIBENJAWONG; FOSTER, 2010).

As principais matrizes alimentares, que apresentam contaminação por *S. aureus* são produtos lácteos, alimentos proteicos como frango, carnes fermentadas e salsichas suínas, vegetais e produtos de padaria (PEREIRA, 1996; HUONG et al., 2010; FETSCH et al., 2014 ; DENAYER et al, 2017; IVANOVA et al., 2020). A Tabela 1 traz alguns trabalhos importantes que relataram surtos alimentares envolvendo essas matrizes.

A presença de *S. aureus* em alimentos in natura, produtos alimentícios processados ou que serão processados, representa risco potencial para a saúde, uma vez que algumas cepas são produtoras de enterotoxinas termoestáveis. Assim, mesmo que o micro-organismo seja eliminado quando os alimentos passam por processamento térmico, a toxina produzida continua no alimento (MULLER, 2011) .

Tabela 1: Surtos provocados por *S. aureus* e toxinas estafilocócicas em diferentes países e matrizes alimentícias

Matriz alimentar	Contagem média (UFC/g)	Número de pessoas envolvidas no surto	Tipo de toxina produzida		Concentração da toxina (ng/g)	Local do Surto Cidade (País)	Referência
Lasanha	6.17x10 ⁴	46	A		NQ	Parma (Itália)	Woolaway et al,1986
Queijo de ovelha	1.58x10 ⁴	30	A, C e TSST-1		NQ	Dunfries-Escócia	Bone et al, 1989
Sorvete	4.57x10 ⁴	31	-	-	Friburgo-Alemanha	Fetsch et al,2014	
Salsicha, frango, carne bovina e torta doce	8.51x10 ³	53	A, C e D	0.017/0.132/0.019	Bruxelas-Bélgica	Denayer et al,2017	
Salada de frango	NQ	47	A e D	NQ	Buenos Aires-Argentina	Manfredi e Rivas,2018	
Bolo confeitado	1.20x10 ⁸	20	A	NQ	Belo Horizonte-Brasil	Pereira et al, 1994	
Queijo	1.15x10 ³	3	D	1.66	Lombardia-Itália	Filipello et al,2020	
Merenda escolar	NQ	10	A	NQ	Tainchung-China	Wei and Chou,2002	
Salada de batata e almôndega de porco	1.15x10 ⁸	70	A	2.12	Village Marmacheco-Bulgária	Ercolli et al, 2017	
Sanduíche de frango	1.07x10 ⁸	56	A	NQ	Pelotas-Brasil	Rodrigues et al,2004	
Queijo Minas	9.33x10 ⁷	4	A, B, D e E	NQ	Ouro Preto-Brasil	Sabioni et al,1988	

2.1.3 Enterotoxinas

2.1.3.1 Características gerais

As enterotoxinas produzidas por *S. aureus* são denominadas de enterotoxinas estafilocócicas (SE). São pertencentes à família de exotoxinas pirogênicas, com uma relação filogenética comum e sequências homólogas. São proteínas extracelulares de baixo peso molecular (25.000 a 30.000 daltons), hidrossolúveis e compostas por aminoácidos (LEBEAU, 1994; CUNHA, 2006).

A maioria dos genes que codificam as enterotoxinas estão localizados em elementos móveis, como plasmídeos, bacteriófagos ou ilhas de patogenicidade. As ilhas de patogenicidade são segmentos de DNA inseridos no cromossomo bacteriano responsáveis por atribuir uma variedade de características de virulência aos micro-organismos que a possuem. Dentre as propriedades conferidas destacam-se a capacidade de aderir e invadir o epitélio da célula hospedeira, produzir toxinas (caso do *S. aureus*), captar ferro do meio ambiente, entre outros (SILVA LUZ, 2008; VIEIRA, 2009). Essas estruturas são importantes porque são suscetíveis a mutações e por isso considerados importantes fatores de virulência (FREITAS, 2010).

Assim, a transferência horizontal de genes entre cepas não é rara. Há trabalhos que descrevem que a maioria dos isolados de *S. aureus* obtidos de hospitais tenham mais de um gene de enterotoxinas (VARSHNEY et al, 2009).

S. aureus coagulase positiva, é o principal micro-organismo produtor de enterotoxinas. Entretanto, há estafilococos coagulase negativos (ECN) que são capazes de produzir enterotoxinas e causar intoxicações alimentares (CUNHA, 2006). Algumas espécies já foram relatadas como produtoras de enterotoxinas são, elas: *S. caprae*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lentus*, *S. saprophyticus*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. schleiferi subsp. schleiferi*, *S. warneri* e *S. xylosus* (SIGNORI PEREIRA, 2006). Há inclusive alguns relatos de surtos alimentares envolvendo espécies coagulase negativas, como em Osaka no Japão em 1959, onde 40 jovens apresentaram sinais de intoxicação

alimentar após consumirem o café da manhã e almoço de um hotel, as análises com as amostras de alimentos e amostras biológicas dos jovens indicaram crescimento de estafilococos não produtor de coagulase. Outro surto foi relatado no Brasil em 1999 envolvendo o consumo de leite contaminado com enterotoxinas C e D, a contaminação foi associada a mastite do gado leiteiro (OMORI e KATO,1959; CARMO et al, 2002, SIGNORI PEREIRA,2006).

2.1.3.2 Método de detecção

A maior limitação na identificação das enterotoxinas estafilocócicas em alimentos é a pequena quantidade encontrada no alimento relacionado aos surtos de intoxicação alimentar (ZECCONI et al,2001; ZOLI et al,2002). De acordo com a RDC nº 331 de 2019 e a IN nº 60 de 2019 a concentração de enterotoxinas estafilocócicas em alimentos deve ser ≤ 1 ng/g (BRASIL,2019). Os métodos de detecção de SE são biológicos e imunológicos (COSTA SANTILIANO et al., 2011).

Há vários métodos utilizados para a detecção de enterotoxinas e o primeiro teste sorológico desenvolvido, foi o método de imunodifusão baseado na reação em gel da enterotoxina com anticorpo específico, formando uma linha de precipitação (WONG E BERGDOLL, 2002).

Existe também a detecção baseada em ensaios biológicos, nesse método são utilizados macacos, gatos e outros cobaias. As enterotoxinas são detectadas pela sua atividade emética em macacos. Classicamente, as amostras suspeitas são aplicadas intragastricamente em macacos Rhesus jovens e os efeitos eméticos podem ocorrer em até cinco horas após ingestão, se houver na amostra alguma enterotoxina. Dentre as desvantagens deste método estão a variação na sensibilidade dos animais, a inabilidade de diferenciação entre os sorotipos das enterotoxinas, o desenvolvimento de resistência em animais a repetidas administrações, além do alto custo dos ensaios (COSTA SANTILIANO et al., 2011). Uma espécie comum de sagui, foi estabelecido como um novo modelo de primata a ser utilizado nesses testes, depois que foram submetidos a testes com enterotoxinas estafilocócicas clássicas (SEA, SEB e SEC) a uma dose de 250

$\mu\text{g}/\text{kg}$ e exibiram múltiplas respostas eméticas. Embora para a TSST-1, toxina da síndrome do choque tóxico, não tenha tido resposta significativa na mesma dose, isso indica que trata-se de um modelo animal útil para avaliar a atividade de indução de vômitos das demais enterotoxinas (ONO et al., 2019;SUZUKI et al., 2020).

A técnica de Optimum Sensivity Plate (OSP), desenvolvida com o objetivo de promover um teste com maior sensibilidade, de maneira a não comprometer a visualização da linha de precipitação, permite a detecção de 0,5 ng de SE/mL, sendo sua sensibilidade adequada para maioria das cepas enterotoxigênicas (CHAVES, 2012). A utilização de técnicas de produção e concentração como *cellophane-over-agar* podem aumentar a sensibilidade para 0,1 ng/mL (CUNHA et al., 1996).

A técnica de ELISA é, atualmente, a mais utilizada para detecção de enterotoxinas estafilocócicas. Essa técnica é baseada nos princípios de interações antígeno-anticorpo, permitindo uma fácil visualização de resultados e possibilitando a não adição de materiais radioativos no momento da finalização (KHAN et al., 2003).

Vários tipos de ELISA foram desenvolvidos, sendo o ELISA sanduíche o método mais comum (SANTOS, 2003), podendo detectar menos de 1 ng de SE por mL de sobrenadante (FREED et al., 1982). Para pesquisa de enterotoxinas em alimentos, estão disponíveis uma série de kits comerciais sendo a maioria baseada na técnica de ELISA e com sensibilidade variando entre 0,1 e 1 ng / mL (SU E WONG, 1997)

Atualmente, são empregados métodos que envolvem muita tecnologia, como é o caso dos microchips, que são arranjos de microelementos individuais contendo várias sondas. Ao contrário dos métodos comuns, os microchips permitem análises paralelas de amostras, permitindo mensurar diversos parâmetros, utilizando baixas quantidades de material. Sendo, essas análises feitas de forma sensível, segura e eficiente. Essa técnica utilizando chips de proteínas, pode ser utilizada na detecção de marcadores de doenças e alérgenos, estudos de interações entre proteínas em células e em plasma e para análise de proteoma (ANGENENDT, 2005). Os resultados dos imunoensaios podem ser alcançados

por vários métodos, como intensidade de fluorescência, intensidade de quimioluminescência da proteína conjugada a peroxidase e por espectrometria de massa direta (MALDI TOF) dos elementos do microchip (RUBINA et al., 2005).

Há ainda técnicas como a reação em cadeia pela polimerase (PCR) que podem ser aplicadas para detecção de diversos tipos de estafilococos enterotoxigênicos em culturas e em alimentos (WONG e BERGDOLL, 2002). Essa é uma técnica de biologia molecular e tem sido utilizada na detecção dos genes que codificam enterotoxinas. Ela se faz de forma específica, amplificando e sequenciando regiões específicas dos genes das enterotoxinas para identificá-las (COOK et al., 2007). A maior vantagem deste método é o fato de possuir uma alta sensibilidade e precisão, mesmo numa amostra com baixa concentração de microrganismos. É possível amplificar a cópia de uma sequência para enterotoxina em 1 pg de DNA, o que corresponde a 10 UFC/mL (CREMONESI et al., 2005).

2.1.3.3 Epidemiologia e importância em alimentos

As enterotoxinas produzidas por *S.aureus* são as grandes causadoras das intoxicações alimentares provocadas por esse micro-organismo. Embora existam mais de 20 tipos de diferentes enterotoxinas estafilocócicas, apenas algumas delas foram descritas com profundidade. As composições dos aminoácidos das toxinas A, D, E, B e C são semelhantes. Entretanto, entre essas enterotoxinas, os tipos A, D e E compartilham uma maior sequência de homologia (53 a 81%) enquanto B e C apresentam homologia de 50- 66% (MAMPRIM, 2006).

Os principais sintomas das intoxicações alimentares estafilocócicas são náuseas, vômitos e dor abdominal, ocorrendo de 1 a 6 horas após a ingestão de alimentos contaminados. A doença é geralmente auto-limitante e costuma se resolver no período de 24-48 horas após o início dos sintomas. Porém, também pode ocasionar quadros graves o suficiente para justificar a internação, particularmente quando crianças, idosos ou pessoas imunossuprimidas, são

acometidas. As enterotoxinas de *S. aureus* geralmente são produzidas durante toda a fase logarítmica de crescimento, mas também pode ser produzida durante a transição da fase exponencial para estacionária (ARGUDÍN; MENDOZA; RODICIO, 2010). Muitas enterotoxinas são proteínas estáveis ao calor e altamente resistentes a enzimas proteolíticas. Portanto, as enterotoxinas produzidas em alimentos podem atingir células-alvo no intestino delgado sem sofrerem ação das enzimas digestivas. Outra característica importante a se destacar é a atividade superantigênica, que alguns sorotipos como TSST-1 possui, essa atividade tem a capacidade de estimular um elemento V β específico de células T, levando à liberação de várias citocinas e interferons, resultando em imunossupressão de células T e B (SUZUKI et al., 2020).

A enterotoxina A é a toxina mais comumente encontrada em alimentos envolvidos em surtos (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014). Em seguida há vários estudos sobre a contaminação de alimentos pelas enterotoxinas B, C e D. Nos Estados Unidos em 77,8% dos casos de surto são detectados a enterotoxina A, seguido pela enterotoxinas D (37,5%) e B (10,0%) (BALABAN; RASOOLY, 2000; BENNETT; WALSH; GOULD, 2013). São descritos na literatura que doses tão baixas quanto 100 ng de enterotoxinas já é capaz de promover surtos alimentares (EVENSON et al, 1988) e uma concentração equivalente a 1 pg por mililitro de SEA desencadeia a proliferação de linfócitos de ratos e humanos *in vitro*, (BALABAN; RASOOLY, 1997). SED é sugerido como a segunda enterotoxina estafilocócica mais comum associada a intoxicação alimentar em todo o mundo, estudos mostram que são necessárias pequenas quantidades (entre 0,1 a 1 μ g de enterotoxina) para induzir intoxicação alimentar (VASCONCELOS; CUNHA, 2010).

A enterotoxina C também é associada a vários surtos, como por exemplo um surto de doença gastrointestinal após a ingestão de salada de repolho contaminada nos Estados Unidos. Segundo o autor, a salada foi contaminada por um manipulador até então, assintomático (JONES et al., 2002). Há estudos que também associaram essa enterotoxina a surtos no Canadá, China e Japão (CHIANG et al., 2008; DE BUYSER et al., 2001; HENNEKINNE; DE BUYSER; DRAGACCI, 2012). *S. aureus* também é frequentemente apontado como causa de mastite em animais, e as cepas colonizadoras dos úberes dos animais

produzem enterotoxinas. Em isolados de leite de ovinos, caprinos e bovinos com mastite, a enterotoxina C foi predominante detectada (SCHERRER et al., 2004). São menos comuns, mas, há alguns relatos também de detecção da enterotoxina E. Na França em 2009, elas foram detectadas em amostras de queijo macio produzido com leite não pasteurizado. Também foi relatado a presença dessa enterotoxina em surtos no Reino Unido e Estados Unidos (CIUPESCU et al., 2018).

Embora esteja associada a intoxicação alimentar, há estudos que discutem o uso de SEB como uma arma biológica inalada. Essa enterotoxina é classificada como uma arma incapacitante e não letal, porém a inalação pode causar morte por edema agudo de pulmão e colapso circulatório. Apresenta considerável resistência térmica (em geral as toxinas estafilocócicas são sensíveis entre 98,9 °C por 68,5 min e 126,7°C por 6,2min), período de incubação de 3 a 12 horas e a possibilidade de ser aerossolisada, todos esses fatores a tornam uma arma biológica em potencial (LER et al, 2006; PEIXOTO BASTOS, 2013; BARBOZA, 2018).

SEF foi associada a casos envolvendo síndrome do choque tóxico (BERGDOL et al., 1981; MORRIS et al,1972). Não há muitos relatos acerca de SEG, SEH e SEI, quanto os outros, mas há relatos associados a surtos de intoxicação alimentar ocorridos em Taiwan entre 1995 e 1997 (CHEN et al, 2004). SEH também foi identificada como uma das causas de uma intoxicação alimentar associada ao consumo de leite reconstituído em Osaka, Japão, em 2000 (IKEDA et al., 2005).

A capacidade emética é uma característica importante das enterotoxinas estafilocócicas. O Comitê Internacional de Nomenclatura para Superantígenos de *Staphylococcus* (INCSSN) recomendou que somente sorotipos que sejam capazes de induzir emese (vômito), quando administrada experimentalmente por via oral a primatas, sejam chamadas de enterotoxinas, enquanto outras toxinas relacionadas, mas que não causam emese nesse modelo experimental sejam designadas como “enterotoxina estafilocócica semelhante a superantígeno” (*staphylococcal enterotoxin-like (Sel) superantigens*)(LINA et al., 2004; MAMPRIM, 2006).

A caracterização dos tipos de enterotoxinas estafilocócicas presente no alimento é de extrema importância na elucidação de casos e surtos de doenças alimentares uma vez que sua identificação pode determinar a possível fonte de contaminação (LANCETTE et BENNETT, 2001; NÁJERA- SANCHEZ, 2003). Estudos recentes relacionam as SEA e SEB com a contaminação humana, ou seja, ocorre através de manipuladores de alimentos, e as SEC e SED estão ocasionalmente associadas com contaminação animal, geralmente bovinos e suínos (NÁJERA- SANCHEZ,2003; CENCI-GOGA,2003).

2.1.4 Doenças veiculadas por alimentos (DVA)

2.1.4.1 Características gerais:

Existem aproximadamente 250 tipos de doenças veiculadas por alimentos e atualmente são citados pela literatura três agentes mais comuns, responsáveis por causá-las, são eles: os agentes químicos, que são representados por produtos de limpeza, ou qualquer outro produto químico que contamine alimentos ou bebidas, os físicos, que podem ser desde um adorno que o manipulador esteja usando, como um brinco, ou até mesmo um pedaço da embalagem de matéria-prima e por fim os biológicos que são os maiores responsáveis, como os protozoários, helmintos, vírus, bactérias, fungos e suas toxinas (BRASIL, 2021).

As patologias, resultantes da ingestão de alimentos contaminados por micro-organismos são classificadas como Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA) (CENTER FOR DISEASES CONTROL, 2009; BUZBY E ROBERTS,2009), Doenças Veiculadas por Alimentos (DVA) ou simplesmente toxinose para o caso de o micro-organismo causador produzir toxinas. (SILVA,2008; SILVA DE MELO et al., 2018).

A ocorrência de DVA relaciona-se com diversos fatores, como: condições de saneamento e qualidade da água para consumo humano, práticas inadequadas

de higiene pessoal e consumo de alimentos contaminados. A OMS considera as DVA uma grande preocupação de saúde pública global e estima que, a cada ano, 1 a cada 10 pessoas tenha alguma DVA. Algumas dessas doenças podem ser fatais, especialmente em crianças menores de 5 anos, causando até 420 mil mortes anuais (Referência). Na região das Américas, as doenças diarreicas são responsáveis por 95% das DVA (BRASIL, 2021).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), centro de vigilância de doenças dos Estados Unidos, estima que a cada ano cerca de 1 em cada 6 estadunidenses (ou 48 milhões de pessoas) fica doente, 128 mil são hospitalizados e 3mil morrem de doenças veiculadas por alimentos. No Brasil, a vigilância epidemiológica das DVA monitora os surtos e os casos das doenças definidas em legislação específica. De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), são notificados em média, por ano, 700 surtos de DVA, com envolvimento de 13 mil doentes e 10 óbitos (BRASIL, 2021).

2.1.4.2 Intoxicações alimentares Estafilocócicas

Intoxicação alimentar estafilocócica é resultado da ingestão de alimentos contaminados com enterotoxinas estafilocócicas. Os alimentos mais comuns envolvidos nesses surtos são leite e derivados lácteos, especialmente, leite cru, mas também leite pasteurizado, leite UHT e queijos. Há também vários relatos de contaminação por meio de outros alimentos como: tortas recheadas com creme, saladas de batata, atum, frango e derivados cárneos que podem ser veículos do micro-organismo e de suas enterotoxinas (CENCI-GOGA, 2003).

A intoxicação estafilocócica raramente é letal, e os óbitos provocados ocorrem ocasionalmente em indivíduos debilitados imunologicamente, sendo os idosos mais susceptíveis. Em determinados casos pode levar ao óbito por complicações secundárias. Os principais sintomas característicos dessa intoxicação são: náuseas, vômitos, sudorese abdominal, diarreia, cólicas, dores de cabeça e em raros casos diminuição da temperatura corporal. Esses sintomas são desencadeados, em média, cerca de 4 horas após ingestão do alimento

contaminado, varia de 1 a 6 horas e geralmente dura de 24 a 48 horas (CARMO, 2005).

2.1.4.3 Surtos alimentares:

As DVA podem dar origem a surtos, que representam o episódio em que duas ou mais pessoas apresentam sintomas semelhantes após ingerirem um mesmo alimento ou água, e a evidência clínica, epidemiológica e/ou laboratorial apontam os mesmos como a origem da enfermidade (BRASIL,2016).

Apesar da estimativa da OMS de que mais de um terço da população, incluindo a dos países desenvolvidos é acometida por surtos de DVA anualmente, relatos nacionais e internacionais demonstram que a maioria dos casos não é notificada às autoridades sanitárias. Uma explicação para esse fato é que os sintomas iniciais provocados são em sua maioria, leves e autolimitados, fazendo com que a pessoa acometida não busque auxílio médico. Outra explicação seria a dificuldade de realizar um diagnóstico com precisão, pois os sintomas das DVA são comuns a outras doenças (COSTALUNGA; TONDO,2002; VAILLANT et al,2005; POULSEN,2015).

A maioria dos surtos tem sido relacionado à ingestão de alimentos com boa aparência, sabor e odor normais, sem qualquer alteração organoléptica visível. Isso pode ser explicado pelo fato de que a quantidade de células necessária para contaminar um alimento geralmente é menor que a quantidade de células para degradar os alimentos, produzindo essas características. Esse é um fator que dificulta a rastreabilidade dos alimentos causadores de surtos, uma vez que os consumidores afetados dificilmente conseguem identificar sensorialmente os alimentos fonte da DVA. Alimentos com características sensoriais alteradas dificilmente causam surtos alimentares, pois não são consumidos devido à sensação repulsiva que causam aos consumidores (ALMEIDA DE OLIVEIRA et al., 2010).

A maior parte dos surtos alimentares é resultado da associação entre o consumo de alimentos contaminados através da manipulação inadequada e conservação

ou distribuição em condições impróprias, sendo a temperatura o principal fator envolvido (GREIG; RAVEL,2009).

Alimentos contaminados por pequenas quantidades de micro-organismos podem não causar surtos alimentares. Entretanto, se forem conservados em condições que permitam a multiplicação microbiana, as chances para a ocorrência de surtos aumentará significativamente. Há, contudo algumas bactérias, como *Listeria (monocytogenes e Escherichia. coli O157:H7*, que apresentam doses infectantes muito baixas, possibilitando que a simples contaminação e a ausência de alguma etapa de processo que elimine esses micro-organismos possa ocasionar surtos graves (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION,2006; GREIG; LEE,2009).

Os surtos de DVA podem ser investigados através da identificação etiológica laboratorial, exames clínicos, bromatológicos ou por critérios epidemiológicos. Por esses métodos é possível obter conclusões sobre seus agentes etiológicos, veículo, local de ocorrência e demais características pertinentes (CARMO et al,2005). Permitindo assim, uma melhor tomada de decisão em relação a causa do problema, otimização no diagnóstico de possíveis infectados e também em tratamentos e prevenção, assim como melhor controle por parte das autoridades governamentais como, ANVISA no Brasil, ou OMS no panorama mundial (FREIRE; SHECAIRA,2020).

Se tratando das intoxicações estafilocócicas, sua real frequência no Brasil é desconhecida, devido às subnotificações causadas por esses fatores já descritos, especialmente os sintomas comuns a doenças causados por outros micro-organismos como por exemplo *Bacillus cereus*, que também é um micro-organismo que contamina alimentos e produz toxinas diarreicas e eméticas. Além disso, outras limitações são as coletas inadequadas da amostra para investigação, seja alimento ou material biológico, exames laboratoriais impróprios ou ainda investigações epidemiológicas inadequadas dos surtos por se tratar de uma doença de notificação não compulsória. No Brasil Houve uma média de 626 surtos de DVA por ano, no período de 2016 a 2019, 37.247 pessoas foram acometidas (média de 9.312 casos/ano). Foram registrados 38 óbitos (média de 9,5 mortes/ano) em 26 surtos, dos quais 23,1% tiveram os agentes etiológicos identificados como sendo: Intoxicação exógena (1), *E. coli*

EHEC (1), *S. aureus* (1), *T. cruzi* (1), *Salmonella* (2). Entre os surtos notificados, 541/2.504 (21,6%) tiveram os agentes etiológicos identificados, entre os mais prevalentes estão *E. coli* com 35,7%, *Salmonella* com 14,9%, *Staphylococcus* com 11,5%, Norovírus com 8,3%, *B. cereus* com 7,4% e rotavírus com 6,9%, entre outros com menos de 6,0% cada. No período de 2007 a 2015, o percentual de surtos em Minas Gerais (14,33%), São Paulo (13,44%), Rio Grande do Sul (12,17%) e Rio de Janeiro (10,56%) foram aquelas que mais contribuíram com as notificações. Em comparação, no período de 2016 a 2019, foram os estados de Pernambuco (17,5%), Minas Gerais (11,6%), Rio de Janeiro (10,9%) e Amazonas (8,2%); que mais registraram surtos, enquanto São Paulo e Rio Grande do Sul passaram para o quinto e décimo lugares, respectivamente (BRASIL, 2021).

Os produtos de origem animal vêm sendo observados como os principais alimentos envolvidos em casos de surtos alimentares, principalmente aqueles que são muito manipulados, os que são mantidos em condições que favorecem a multiplicação de micro-organismos, ou aqueles que são consumidos crus e/ou parcialmente cozidos (GORMLEY et al., 2010).

S. aureus tem sido um micro-organismo frequentemente envolvido em surtos de toxinfecção alimentar e está muito associado à manipulação inadequada dos alimentos. Isso é compreensível pelo fato de ser comumente encontrado na pele, mucosas do trato respiratório superior e intestino de humanos (MICHINO e OTSUKI, 2000; MICHELIN et al, 2006; PIGOTT, 2008)

2.1.4.4 Epidemiologia de surtos alimentares no mundo

De acordo com dados do CDC, somente no ano de 2009 a 2018 nos Estados Unidos, foram contabilizados 8.544 surtos alimentares, 150.832 casos de DVA, com 9.336 hospitalizações e 242 mortes (CDC, 2021). No Brasil, onde ainda, há muita subnotificação dos surtos, foram reportados 5.252 casos de surtos DVA entre os anos de 2010 e 2017, sendo que *S. aureus*, *Salmonella* spp. e *E. coli* foram os principais agentes envolvidos (BRASIL, 2017). Dados mais atuais dizem que de 2016 a 2019 foram registrados 2504 surtos em todo o país, com

uma média de 626 surtos por ano (BRASIL,2021). No estado de São Paulo no período de 2007 a 2021 foram registrados 2.636 surtos alimentares e 25.339 casos de DVA (SÃO PAULO, 2021).

Há casos de surtos de intoxicação alimentar em todo mundo. Em 2008, em uma celebração de casamento para 150 pessoas em Baden-Wurtemberg, na Alemanha, vários convidados apresentaram sintomas de gastroenterite aguda, como vômitos, diarreia e febre, três horas depois da ingestão de uma variedade de alimentos, incluindo panquecas com recheio de frango picado. A investigação revelou que o possível agente causador do surto foi *S. aureus* (JOHLER et al., 2013).

Há relato de uma investigação epidemiológica molecular de *S. aureus* isolado de sete intoxicações por estafilococos entre 2006 e 2013 em Xi'an, noroeste da China. Um total de sete isolados de *S. aureus* associados a sete surtos provocados por estafilococos foram obtidos e caracterizados (LIU et al., 2014). No estado de Illinois (EUA), mais de 100 indivíduos ficaram doentes após ingerirem uma variedade de sobremesas de uma padaria. Foram identificados, pela equipe responsável pela investigação, alguns desvios substanciais do atual Regulamento de Boas Práticas de Fabricação, apontando *S. aureus* como possível causador (KIM et al, 2011).

Em Tóquio (Japão), foram isoladas 203 cepas de *S. aureus* originadas de 83 surtos ocorridos na cidade, estas foram examinadas quanto ao seu tipo de coagulase e genótipo de enterotoxinas (HAIT et al, 2012).

Na região Sudeste do Brasil, doze pessoas apresentaram sintomas como vômito e diarreia aproximadamente 4 horas após ingerirem bolo recheado, servido em uma festa de aniversário. No dia seguinte à festa foi isolado a partir de amostra do bolo, *S. aureus* produtor de enterotoxina A. Além disso também foi identificado o mesmo micro-organismo presente em amostras coletadas da fossa nasal, leito subungueal e, essencialmente, em uma ferida em fase de cicatrização, localizada na nuca da manipuladora que produziu o bolo (PEREIRA et al., 1994). Ainda no Brasil, em 1988, foi registrado um surto de intoxicação alimentar, ocorrido com uma família que ingeriu queijo contaminado, após a contagem foi

identificado um nível de contaminação para *S. aureus* superior a 10^6 UFC/g (SABIONI; HIROOKA; SOUZA, 1988).

Em Passo-MG, um outro surto de toxinfecção alimentar ocorreu envolvendo 42 pessoas, após a ingestão de uma refeição servida num restaurante do município. Relatou-se que trinta minutos após a ingestão dos alimentos, 31 pessoas apresentaram sintomas como tontura, vômito, cólica e diarreia. Os alimentos suspeitos foram panqueca de frango, arroz, feijão, molho de tomate e pasta de grão de bico. Foram isolados na panqueca de frango contagens superiores a $2,0 \times 10^8$ UFC de estafilococos produtores de enterotoxinas A, B e D por grama do alimento. Foram coletadas também amostras da região orofaríngea, subungueal e mucosa nasal dos manipuladores dos alimentos e foram identificadas nessas amostras o mesmo micro-organismo, comprovando assim que os mesmos são portadores assintomáticos de cepas de *S. aureus* produtores de enterotoxinas A, B, C e D. Na mucosa nasal de um dos manipuladores foi isolada a cepa de *S. aureus* produtora de TSST-1 (toxina responsável pela síndrome do choque tóxico). Os resultados obtidos indicaram os manipuladores como prováveis fontes de contaminação dos alimentos (CARMO et al, 2003). A Tabela 2 mostra alguns dados de surtos ocorridos no mundo todo.

Tabela 2: Surtos alimentares envolvendo *S. aureus* e suas enterotoxinas no mundo

Local (Cidade/País)	Período	Número de Surtos/Número de Pessoas envolvidas	Alimento	Referência
Baden-Wuttemberg/ Alemanha	2008	150 pessoas	Paqueta de frango	Johler et al.,2013
Xian- China	2006-2013	7 surtos	-	Lin et al.,2014
Illinois- EUA	-	100 pessoas	Sobremesa de padaria	Hait et al,2012
Belo Horizonte-Brasil	1994	12 pessoas	Bolo confeitado	Pereira et al,1994
Ouro Preto-Brasil	1988	4 pessoas	Queijo	Sabioni et al,1988
Passos-Brasil	-	31 pessoas	Paqueta de frango	Carmo et al, 2003
Tokyo-Japão	-	4 surtos	-	Suzuki, et al 2020
Minas Gerais -Brasil	1998	4000 pessoas	Frango e Rosbife	Carmo et al,2004

2.1.5 Revisão sistemática

Revisão sistemática da literatura, nada mais é que um tipo de investigação focada em questão bem definida, visando identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

A organização e agrupamento de dados científicos sobre um determinado tema é praticado na área da saúde há algum tempo. Uma das primeiras revisões de que se tem registro data de 1753, e foi feita por Sir James Lind sobre a prevenção e o tratamento do escorbuto, doença que ocorre quando uma pessoa tem carência grave de vitamina C (LIND, 2007).

As revisões que podem ser classificadas como sistemáticas surgiram a partir da década de 1950. No entanto, a metodologia dessas pesquisas na área da saúde só veio a se consolidar no final da década de 1980. É importante destacar nesse processo, a publicação do livro: *Effective care during pregnancy and childbirth*. Já na década seguinte, precisamente em 1992 foi criada a Colaboração Cochrane, em Oxford no Reino Unido pelo Dr. Iain Chalmers, com o objetivo de realizar, auxiliar e disseminar revisões sistemáticas de intervenções em saúde (CHALMERS et al., 1989; COCHRANE, 2012).

A Colaboração Cochrane possui centros em vários países desenvolvidos, unindo força e competência para que as melhores evidências científicas estejam disponíveis para auxiliar as decisões médicas a serem tomadas. Em 31 de outubro de 1997 foi fundado o Centro Cochrane do Brasil na Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Este foi o primeiro centro a ser credenciado em um país em desenvolvimento. Todo o trabalho executado na Colaboração Cochrane é voluntário e sem fins lucrativos (RIERA; MENDES DE ABREU; MESQUITA CICONELLI, 2006).

As revisões sistemáticas devem ser redigidas de modo a abranger o máximo de conteúdo e de maneira imparcial, ou seja, a escrita não deverá ser tendenciosa. Os critérios adotados devem ser descritos claramente, de modo que possibilite a outros pesquisadores repetir o procedimento (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

As Revisões sistemáticas de boa qualidade são consideradas o melhor nível de evidência para tomadas de decisão. Por seguir um método científico explícito e apresentar resultado inédito, a revisão sistemática é classificada como contribuição original na maioria das revistas de pesquisa clínica (MEERPOHL et al., 2012).

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que têm como fontes de dados os estudos primários. São considerados estudos primários os artigos científicos que relatam os resultados de pesquisa em primeira mão (GALVÃO; PEREIRA,2014).

Há diferença entre as revisões sistemáticas e as revisões narrativas ou tradicionais, essas geralmente são amplas e trazem, na maioria das vezes, informações generalizadas sobre determinado tema. Também são diferentes das revisões integrativas, nas quais são utilizados diferentes delineamentos em uma mesma investigação, além disso também é exposto a opinião do próprio autor (BOTELHO et al, 2011).

Ao final das revisões sistemáticas é realizada uma meta análise, que é o resumo estatístico dos dados dos trabalhos analisados. Os métodos para elaboração de revisões sistemáticas consistentes geralmente seguem um roteiro estruturado da seguinte forma: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados (meta análise); (7) avaliação da qualidade das evidências; e (8) redação e publicação dos resultados (GALVÃO; PEREIRA,2014).

2.1.6 Meta análise

Uma maneira simples de combinar resultados de vários estudos é agrupar os dados obtidos e analisar como se fossem informações retiradas de apenas um amplo estudo. Porém, desta maneira, serão desconsideradas algumas variáveis importantes que influenciam os resultados como a variabilidade, o tamanho de

cada estudo e, no caso de ensaios clínicos, o princípio da aleatorização. Assim, o ideal é que se utilize técnicas estatísticas adequadas, sendo a meta análise a mais adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Os resultados produzidos serão estimativas, que resumem todos os dados coletados, sendo classificado como estimativas meta-analíticas. Para que o resultado de uma meta análise tenha significado aplicado, os estudos que compõem os dados devem ser o resultado de uma revisão sistemática (RIBEIRO; SOUZA, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

A primeira soma estatística dos resultados de estudos, classificada como meta análise, foi publicada em 1904 pelo matemático Karl Pearson. Pearson combinou, através de correlações, dados de cinco estudos para examinar o efeito preventivo de inoculações contra febre entérica (GALVÃO; PEREIRA, 2014). Os argumentos relatados por Pearson para a combinação desses estudos são, ainda hoje, as principais razões para o uso da meta análise, sendo o principal deles a afirmação que muitos dos estudos são pequenos, restritos e não se permite uma conclusão confiável, aumentando o tamanho do erro e conseqüentemente diminuindo a relevância do estudo (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). A primeira meta análise realizada para avaliar o efeito de uma intervenção terapêutica foi publicada em 1955 (WHITEHEAD, 2002). Na década de 1970, aconteceu a aplicação da meta análise nas ciências sociais, principalmente em pesquisas de educação. Porém, o termo “meta análise” ainda não era utilizado. Apenas em 1977, o termo foi utilizado pela primeira vez em um artigo intitulado “*Primary, secondary and metaanalysis of research*” pelo psicólogo Gene Glass (GLASS, 1976). Na medicina, a meta análise passou a ser utilizada com mais frequência na década de 1980, e importantes questões como, por exemplo, o tratamento de doenças cardíacas e do câncer, foram respondidas com auxílio da meta análise. Essa técnica vem sendo cada vez mais utilizada nas mais diversas áreas, como em ciências sociais, agricultura, ecologia, veterinária, entre outras; (WHITEHEAD, 2002). Para combinação dos estudos através de uma meta análise, é necessário definir objetivamente quais

resultados serão combinados. Na área da saúde o mais comum é a combinação de resultados de estudos que comparam diferentes tecnologias (medicamentos, tratamentos, procedimentos, etc.). Em geral, esses estudos fornecem estimativas para medidas do tamanho do efeito, tais como, a razão de chances (OR do inglês *odds ratio*), o risco relativo, a redução absoluta de risco e o número necessário para tratar (RODRIGUES; ZIEGELMANN,2010).

Apesar desses estudos serem amplamente empregados na área médica, na área de ciência de alimentos, as aplicações são recentes. Foram realizados alguns trabalhos principalmente em relação à toxicologia e à microbiologia de alimentos, porém ainda falta critérios definidos para a realização de revisões sistemáticas e meta análises, configurando assim um dos desafios mais conhecidos da ciência de alimentos moderna (MOUSAVI KHANEGHAH; SANT'ANA, 2020).

2.1.6.1 Modelos de efeitos fixos

Em estudos de meta análise são utilizados basicamente dois tipos de modelos, os modelos de efeito fixo e os modelos de efeitos aleatórios. O modelo de efeito fixo pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que os erros amostrais produzem as diferenças observadas (este erro também é referido na literatura como variabilidade dentro dos estudos). Considerando J o número de estudos da meta análise e Y_j o efeito observado no estudo j (com $j = 1, 2, \dots, J$) (MARTINEZ,2009).

O modelo de efeito fixo é dado pela Equação 1:

$$Y_j = \theta_M + \varepsilon_j \quad (1)$$

onde, ε_j corresponde ao erro aleatório do estudo J e θ_M é o efeito comum a todos os estudos também chamado de medida meta-analítica.

Supõem-se que os erros aleatórios tenham distribuição normal com média 0 e variância σ^2_j , conhecida (esta variância é o quadrado do erro padrão estimado no estudo J). É devido a esta suposição que as medidas de efeito da razão de

chances e risco relativo são calculadas em escala logarítmica. Neste modelo a estimativa pontual de máxima verossimilhança para θ_M é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo (MARTINEZ, 2009). A ponderação de cada estudo é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada. Por este motivo este método é conhecido na literatura pelo método do inverso das variâncias. Esta medida de variabilidade está diretamente relacionada com o tamanho da amostra, ou seja, o número de trabalhos analisados. Ou seja, quanto maior o tamanho da amostra, menor é a variabilidade estimada e, conseqüentemente, maior o peso do estudo na estimação da medida meta-analítica θ_M (MARTINEZ, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

No caso de a medida de efeito ser proveniente de dados binários (a razão de chances ou o risco relativo) a estimação de θ_M também pode ser feita utilizando o método de Mantel-Haenszel. O diferencial deste método é o cálculo da ponderação realizado para cada estudo (OLIVEIRA, 2016).

Em casos em que os estudos envolvidos apresentam tamanhos de amostras pequenos e/ou quando as taxas de evento estimadas nos grupos são muito baixas, as estimativas das variâncias utilizadas na ponderação são muito pobres. Nestes casos, o método da máxima verossimilhança, que utiliza como ponderação o inverso destas estimativas não se torna muito adequado sendo preferível a utilização do método de Mantel-Haenszel (MARTINEZ, 2009).

O método de Peto é uma alternativa utilizada quando a medida de efeito é a razão de chances e um ou mais estudos apresentam zero eventos em pelo menos um dos grupos comparados, o que causaria uma indeterminação no cálculo dos efeitos, já que um zero ficaria no denominador da fórmula, uma alternativa nestes casos seria uma adaptação que consiste em acrescentar 0,5 no número de eventos e assim utilizar o método de Mantel-Haenszel (MARTINEZ, 2009).

2.1.6.2 Modelos de efeitos aleatórios

Os modelos de efeitos aleatórios pressupõem que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos e considera que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Desta forma, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados iguais eles são conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal, ou seja, o modelo incorpora uma medida de variabilidade dos efeitos entre os diferentes estudos (SANTOS; CUNHA, 2013). O modelo de efeitos aleatórios é definido na Equação 2:

$$Y_j = \theta_M + \zeta_j + \varepsilon_j \quad (2)$$

onde, ε_j é o erro aleatório do estudo j , ζ_j é o efeito aleatório de cada estudo j e θ_M é a medida meta-analítica.

No modelo de efeitos aleatórios existe a suposição de que os erros aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância conhecida σ_j^2 (mesma suposição do modelo de efeito fixo) e os efeitos aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância desconhecida τ^2 (que representa a variabilidade da medida de efeito entre os estudos e deve ser estimado). Neste modelo a estimativa pontual para θ_M também é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A diferença é que a estimativa de I^2 também influencia na ponderação. Neste modelo também vale a relação de que quanto maior o tamanho da amostra maior o peso do estudo na estimação da medida meta-analítica θ_M (MARTINEZ, 2009).

A estimação da variabilidade entre os estudos (τ^2) é, em geral, produzida utilizando o método descrito por DerSimonian e Laird (1986). E, o cálculo da ponderação de cada estudo é feito utilizando os métodos do inverso da variância, Mantel-Haenszel ou Peto (com recomendação análogo ao caso do modelo de efeito fixo). Comparando as estimativas geradas pelo modelo de efeito fixo com as encontradas através do modelo de efeitos aleatórios é possível verificar que

os intervalos de confiança produzidos pelo último são, em geral, menos precisos (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

2.1.6.3 Heterogeneidade

A opção por se combinar estudos através de uma meta análise se dá geralmente quando é feita uma revisão sistemática e são selecionados àqueles estudos semelhantes em relação a características importantes (características clínicas e metodológicas do estudo por exemplo) (GALVÃO; RICARTE, 2019). O modelo de efeito fixo considera o efeito de interesse, o mesmo em todos os estudos. Porém existem razões para que os estudos não sejam considerados exatamente idênticos quanto ao efeito de interesse. Por exemplo, estudos onde está sendo testada a eficácia de um medicamento, entre eles pode haver diferença nos grupos de pessoas selecionadas, um grupo pode ser mais saudável em um estudo do que em outro, a faixa etária dos pacientes pode variar de estudo para estudo, a classe social pode ser diferente, entre outros fatores que podem influenciar para que o efeito do tratamento seja diferente entre os estudos (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Quando isto acontece, ou seja, quando a variabilidade entre os estudos não é apenas aleatória, dizemos que os estudos são heterogêneos. Na presença de heterogeneidade análises alternativas como meta análise em subgrupos e metaregressão podem ser consideradas para explicar a variabilidade entre os grupos. Ainda assim, estes tipos de análise requerem um número grande de estudos. Quando este não é o caso, recomenda-se o modelo de efeitos aleatórios. Portanto, fica evidente que a avaliação sobre heterogeneidade tem papel importante na escolha do modelo de meta análise devendo ser realizada antes desta escolha. As maneiras mais usuais de se verificar a existência de heterogeneidade em meta análises são pelo teste Q de Cochran ou pela estatística I^2 de Higgins e Thompson. Nos dois casos, a ideia principal é definir que a heterogeneidade das medidas de efeito é constituída de duas fontes de variação: a verdadeira heterogeneidade e o erro aleatório (SANTOS; CUNHA, 2013).

No geral, a apresentação dos modelos, na minha opinião, precisa estar mais harmonizada, o leitor precisa entender BEM o que está escrito. Eu particularmente, não tenho experiência na aplicação dos modelos de meta-análise na prática, mas sim o conhecimento teórico e tive muita dificuldade em entendê-los da forma em que estão escritos. Talvez, seria interessante apresentar de maneira mais didática o que é obtido em cada variável e apresentar estudos que aplicaram estes modelos. A autora se prende em poucos trabalhos para apresentar tais modelos. Enfim, pensando no futuro leitor achei difícil entender essa parte; É importante salientar que essa etapa de modelização é a fundamental do seu trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

3M. **3M™ Petrifilm™ Staph Express Count Plate | 3M United States.**

Disponível em: <https://www.3m.com/3M/en_US/p/d/b00013950/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

AHMAD-MANSOUR, N. et al. Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. **Toxins 2021, Vol. 13, Page 677**, v. 13, n. 10, p. 677, 23 set. 2021.

ALBUQUERQUE, W. F. DE; HELENA, R.; VIEIRA, F. Isolamento de Staphylococcus aureus do gelo , água , bancadas e vendedores de pescado da feira do Mucuripe , Fortaleza , Ceará 1 Isolation of Staphylococcus aureus from ice , water , show counters and shrimp vendors at the Mucuripe fish market , Fortaleza. p. 299–303, 2006.

ALELUIA, L.; OLIVEIRA, F. Revista Baiana de Saúde Pública. p. 1–4, 2018.

ALHASHIMI, H. M. M.; AHMED, M. M.; MUSTAFA, J. M. Nasal carriage of enterotoxigenic Staphylococcus aureus among food handlers in Kerbala city. **Karbala International Journal of Modern Science**, v. 3, n. 2, p. 69–74, 2017.

ALMEIDA DE OLIVEIRA, A. B. et al. Artigo de Revisão. Doenças Transmitidas por alimentos, principais agentes etiológicos e aspectos gerais: Uma revisão.

Foodborne Diseases, Main Etiologic Agents and general aspects:. v. 30, n. 3, p. 279–285, 2010.

ALVES MARINHO, G. et al. Perfil Epidemiológico das Doenças Transmitidas por Alimentos e Seus Fatores Causais na Região da Zona da Mata Sul de Pernambuco. **Journal of Health Sciences**, v. 17, n. 4, p. 238–281, 17 nov. 2015.

ANGENENDT, P. One of the next steps in the development of high-content microarrays comprised the production of Progress in protein and antibody microarray technology REVIEWS. **Reviews • DRUG DISCOVERY TODAY**, v. 10, n. 7, 2005.

ARAÚJO, J.; GALDINO, M.; AMARAL, S. MRSA de origem comunitária. **Residência Pediátrica**, v. 1, n. 2, p. 39–40, 2011.

ARGUDÍN, M. Á.; MENDOZA, M. C.; RODICIO, M. R. Food Poisoning and Staphylococcus aureus Enterotoxins. **Toxins**, v. 2, n. 7, p. 1751–1773, 2010.

AUGUSTO NERO, L.; BELOTI, V.; DE AGUIAR FERREIRA BARROS, M. Métodos rápidos e automatizados para enumeração de microrganismos indicadores em leite - utilização no Brasil. **Semina Ciências Agrárias**, v. 21, n. 1, p. 115–126, 2000.

AYDIN, A.; SUDAGIDAN, M.; MURATOGLU, K. Prevalence of staphylococcal enterotoxins, toxin genes and genetic-relatedness of foodborne Staphylococcus aureus strains isolated in the Marmara Region of Turkey. **International Journal of Food Microbiology**, v. 148, n. 2, p. 99–106, 2 ago. 2011.

BALABAN, N.; RASOOLY, A. Staphylococcal enterotoxins. **International Journal of Food Microbiology**, v. 61, n. 1, p. 1–10, 1 out. 2000.

BANNERMAN T.L. 2003. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci that grow aerobically, p.384-404. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Pfaller M.A. & Tenover F.C. (Eds), **Manual of Clinical Microbiology**. 8th ed. ASM Press, Washington.

BARBOZA, V. H. D. Bioterrorismo e suas perspectivas em Saúde Pública. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – **Centro**

Universitário de Brasília, Brasília, DF, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11667/1/21436531.pdf>

BECKER, K.; HEILMANN, C.; PETERS, G. Coagulase-Negative Staphylococci. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 870, 1 out. 2014.

BENKERROUM, N. Staphylococcal enterotoxins and enterotoxin-like toxins with special reference to dairy products: An overview. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 12, p. 1943–1970, 13 ago. 2018.

BENNETT, S. .; WALSH, K. .; GOULD, L. . Foodborne disease outbreaks caused by *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*--United States, 1998-2008. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 57, n. 3, p. 425–433, 1 ago. 2013.

BONAR, E.; MIĘDZOBRODZKI, J.; WLADYKA, B. The Staphylococcal Coagulases. **Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress**, p. 95–102, 1 jan. 2018.

BORELLI, B. M. et al. Enterotoxigenic *Staphylococcus* spp. and other microbial contaminants during production of Canastra cheese, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 4, p. 545–550, 2006.

BORENSTEIN, M. et al. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 8, n. 1, p. 5–18, 1 mar. 2017.

BORGES, M. DE F. et al. Perfil de contaminação por *Staphylococcus* e suas enterotoxinas e monitorização das condições de higiene em uma linha de produção de queijo de coalho. **Ciência Rural**, v. 38, n. 5, p. 1431–1438, 2008.

BOTELHO, C. . CLARISSE VIEIRA BOTELHO *Staphylococcus* coagulase positiva E *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos em cadeia produtiva de carne suína. **Dissertação de Mestrado**.2017.

BRASIL. RDC N° 216_ ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, [s.d.].

BRASIL. **Contaminantes em alimentos — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/contaminantes>>. Acesso em: 1 nov. 2021a.

BRASIL, M. DA SAÚDE. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº60, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2019-ESTABELECE AS LISTAS DE PADRÕES MICROBIOLÓGICOS PARA ALIMENTOS. **Diário Oficial da União**, v. Edição 249, p. 133, 2021b.

CAMPOS FEITOSA, A. et al. *Staphylococcus aureus* em alimentos. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 4, n. 4, p. 15–31, 3 out. 2017.

CAPACITA, C. D. E. DANIELLE ANDRADE MENDES DA SILVA Presença de *Staphylococcus aureus* nas mãos de Sushimans de um restaurante na cidade Recife– PE. 2016.

CARMO, L.S., DIAS, R.S. & LINARDI, V.R. 2002. Food poisoning due to enterotoxigenic strains of *Staphylococcus* present in Minas Chesse and raw milk in Brasil. **Food Microbiol**, 19, 9- 14.

CARMO, L.S.; SOUZA, D.R.; LINARDI, R.; VALTER, S.; SENA, M.J.; SANTOS, D.A. An outbreak of staphylococcal food poisoning in the Municipality of Passos, MG, Brazil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**.v.46, n.4, p.581-586, 2003.

CARMO, GMI. ET AL. Vigilância epidemiológica das doenças transmitidas por alimentos no Brasil, 1999-2004. **Boletim eletrônico epidemiológico**, Brasília, ano 5, n.6, 2005.

CASTRO, A. et al. Food handlers as potential sources of dissemination of virulent strains of *Staphylococcus aureus* in the community. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, n. 2, p. 153–160, 1 mar. 2016.

CDC. **Painel do Sistema Nacional de Notificação de Surtos (NORS) | CDC**. Disponível em: <<https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/>>. Acesso em: 31 out. 2021.

CERQUEIRA, E.S. & ALMEIDA, R.C.C. Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) em alimentos de origem animal: uma revisão sistemática.

Revista do Instituto Adolfo Lutz, v. 72, n.4, p. 268-281, 2013

CHAIBENJAWONG, P.; FOSTER, S. J. Desiccation tolerance in

Staphylococcus aureus. **Archives of Microbiology** 2010 **193:2**, v. 193, n. 2, p. 125–135, 19 nov. 2010.

CHAIBENJAWONG, P.; FOSTER, S. J. Desiccation tolerance in

Staphylococcus aureus. **Archives of microbiology**, v. 193, n. 2, p. 125–135, fev. 2011.

CHAVES, T. F. Revisão Teórica Das Técnicas Utilizadas Na Detecção De Enterotoxinas Estafilocócicas. v. 2, p. 1–14, 2012.

CHEN, T.R.; CHIEN, S. C.; TSEN, H.Y. Use of novel PCR primers specific to the genes of staphylococcal enterotoxin G, H, I for the survey of

Staphylococcus aureus strains isolated from food-poisoning cases and food samples in Taiwan. **International Journal of Food Microbiology** 92 (2004) 189–197

CHIANG, Y. . et al. PCR detection of Staphylococcal enterotoxins (SEs) N, O, P, Q, R, U, and survey of SE types in Staphylococcus aureus isolates from food-poisoning cases in Taiwan. **International journal of food microbiology**, v. 121, n. 1, p. 66–73, 15 jan. 2008.

CHOPIN, A. et al. ICMSF Methods Studies. XV. Comparison of Four Media and Methods for Enumerating Staphylococcus aureus in Powdered Milk. **Journal of Food Protection**, v. 48, n. 1, p. 21–27, 1 jan. 1985.

CIUPESCU, L. M. et al. Characterization of Staphylococcus aureus strains and evidence for the involvement of non-classical enterotoxin genes in food poisoning outbreaks. **FEMS Microbiology Letters**, v. 365, n. 13, 1 jul. 2018.

COCHRAN, W. G. The Combination of Estimates from Different Experiments. **Biometrics**, v. 10, n. 1, p. 101, mar. 1954.

COOK, E. et al. Measurement of Staphylococcal Enterotoxin B in Serum and Culture Supernatant with a Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

Clinical and Vaccine Immunology : CVI, v. 14, n. 9, p. 1094, set. 2007.

COSTA, G. A.; FERNANDES, B. P. Evaluation of Staphylococcus aureus isolates from bovine meat marketed west in Santa Catarina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, 2018.

COSTA SANTILIANO, F. et al. PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia. Análise comparativa dos métodos de detecção de enterotoxinas estafilocócicas de importância médica e veterinária. [s.d.].

CREMONESI, P. et al. Development of a multiplex PCR assay for the identification of Staphylococcus aureus enterotoxigenic strains isolated from milk and dairy products. **Molecular and cellular probes**, v. 19, n. 5, p. 299–305, out. 2005.

CUNHA NETO, A. DA; SILVA, C. G. M. DA; STAMFORD, T. L. M. Staphylococcus enterotoxigênicos em alimentos in natura e processados no estado de Pernambuco, Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 3, p. 263–271, dez. 2002.

CUPÁKOVÁ, Š. et al. Microbiological quality and safety of goat's milk from one farm. **Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis**, v. 60, n. 6, p. 33–38, 19 jul. 2012.

DE BUYSER, M. . et al. Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. **International journal of food microbiology**, v. 67, n. 1–2, p. 1–17, 20 jul. 2001.

DE MEDEIROS, M. I. M. et al. Epidemiologia molecular aplicada ao monitoramento de estirpes de staphylococcus aureus na produção de queijo minas frescal. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 14, n. 1, p. 98–105, 2013.

DENAYER, S. et al. Food-borne outbreak investigation and molecular typing: High diversity of Staphylococcus aureus strains and importance of toxin detection. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 1–13, 2017a.

- DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials revisited. **Contemporary Clinical Trials**, v. 45, p. 139–145, 1 nov. 2015.
- DEWEY-MATTIA, D. et al. Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks — United States, 2009–2015. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 67, n. 10, 2019.
- DÍAZ-LÓPEZ, A. et al. Prevalence of foodborne pathogens in grilled chicken from street vendors and retail outlets in Reynosa, Tamaulipas, Mexico. **Journal of Food Protection**, v. 74, n. 8, p. 1320–1323, 1 ago. 2011.
- ERCOLI, L. et al. Investigation of a Staphylococcal Food Poisoning Outbreak from a Chantilly Cream Dessert, in Umbria (Italy). **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, n. 7, p. 407–413, 2017.
- EUZÉBY. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 5607–5612, 2020.
- FEITOSA, A. C. et al. STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM ALIMENTOS Staphylococcus aureus in food Staphylococcus aureus em alimentos. v. 04, 2017.
- FERREIRA, G. B. et al. Pesquisa de **Staphylococcus aureus** em queijos tipo "Minas Frescal" comercializados na região do Triângulo Mineiro n. 3, p. 575–589, 2010.
- FERREIRA, J. DE A. F. Panorama das doenças transmitidas por alimentos no Brasil entre 2000 e 2015. p. 78, 2017.
- FERREIRA, M. et al. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares- Revisão de Literatura. *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. Literature Review v. 21, n. 1, p. 32–39, 2015.
- FETSCH, A. et al. Staphylococcus aureus food-poisoning outbreak associated with the consumption of ice-cream. **International Journal of Food Microbiology**, v. 187, p. 1–6, 18 set. 2014.
- FREED, R.C.; EVENSON, M.L.; REISER, R.F.; BERGDOLL, M.S. Enzyme-linked immunoabsorbent assay for detection of staphylococcal enterotoxins in

foods. **Applied and Environmental Microbiology**, v.44, n.6, p.1349-1355, 1982

FILIPELLO, V. et al. Investigation and follow-up of a staphylococcal food poisoning outbreak linked to the consumption of traditional hand-crafted alm cheese. **Pathogens**, v. 9, n. 12, p. 1–6, 1 dez. 2020.

FUEYO, J. M.; MENDOZA, M. C.; MARTÍN, M. C. Enterotoxins and toxic shock syndrome toxin in *Staphylococcus aureus* recovered from human nasal carriers and manually handled foods: Epidemiological and genetic findings. **Microbes and Infection**, v. 7, n. 2, p. 187–194, 2005.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA: CONCEITUAÇÃO, PRODUÇÃO E PUBLICAÇÃO. **Logeion: Filosofia da Informação**, v. 6, n. 1, p. 57–73, 15 set. 2019.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.

GASPAROTTO. Avaliação microbiológica para detecção de *Staphylococcus aureus* em queijos tipo Muçarela. **Revista Ciência e Saúde Animal**. Disponível em: <<http://revistas.icesp.br/index.php/CSA/article/view/852>>. Acesso em: 2 mar. 2021.

GREIG, J. D. et al. Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 1. Description of the problem, methods, and agents involved. **Journal of food protection**, v. 70, n. 7, p. 1752–1761, 2007.

HARRIS, L.G; FOSTER, S.J.; RICHARDS, R.G. An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S.aureus* adhesins in relations to adhesion to biomaterials: Review. **European Cells and Materials**. v.4, n.2, p.39-60, 2002.

HENNEKINNE, J.-A.; DE BUYSER, M.-L.; DRAGACCI, S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 4, p. 815–836, 1 jul. 2012a.

HENNEKINNE, J. A.; DE BUYSER, M. L.; DRAGACCI, S. Staphylococcus aureus and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 4, p. 815–836, jul. 2012b.

HENNEKINNE, J. A.; DE BUYSER, M. L.; DRAGACCI, S. **Staphylococcus aureus and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation** **FEMS Microbiology Reviews**, jul. 2012c.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 4 set. 2003.

HU, Z. Q. et al. Epigallocatechin Gallate Synergistically Enhances the Activity of Carbapenems against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 558, 2002.

HUONG, B. T. M. et al. Toxigenicity and genetic diversity of Staphylococcus aureus isolated from Vietnamese ready-to-eat foods. **Food Control**, v. 21, n. 2, p. 166–171, 1 fev. 2010.

IVANOVA, T. et al. Characteristics of staphylococcus aureus isolated from a case of foodborne outbreak in bulgaria. **Macedonian Veterinary Review**, v. 43, n. 2, p. 151–159, 2020.

IKEDA, T.; TAMATE, N.; YAMAGUCHI, K.; MAKINO, S. Mass Outbreak of Food Poisoning Disease Caused by Small Amounts of Staphylococcal Enterotoxins A and H. **Appl. Environ. Microbiol.** 2005, 71, 2793–2795.

JANS, C. et al. East and West African milk products are reservoirs for human and livestock-associated Staphylococcus aureus. **Food Microbiology**, v. 65, p. 64–73, 2017.

JANŠTOVÁ, B. et al. Safety and quality of farm fresh goat's cheese in the Czech Republic. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 28, n. 1, p. 1–8, 2010a.

JONES, T. . et al. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Emerging infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 82–84, 2002.

KADARIYA, J.; SMITH, T. C.; THAPALIYA, D. Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014a.

KADARIYA, J.; SMITH, T. C.; THAPALIYA, D. Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014b.

KHAN, A. . et al. A simple and rapid fluorescence-based immunoassay for the detection of staphylococcal enterotoxin B. **Molecular and cellular probes**, v. 17, n. 2–3, p. 125–126, 2003.

KUSUMANINGRUM, H. . et al. Effects of antibacterial dishwashing liquid on foodborne pathogens and competitive microorganisms in kitchen sponges. **Journal of food protection**, v. 65, n. 1, p. 61–65, 2002a.

KUSUMANINGRUM, H. D. et al. Effects of antibacterial dishwashing liquid on foodborne pathogens and competitive microorganisms in kitchen sponges. **Journal of food protection**, v. 65, n. 1, p. 61–65, 2002b.

LAMAITA, H. C. et al. Staphylococcus sp. counting and detection of staphylococcal enterotoxins and toxic shock toxin syndrome from cooled raw milk. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 5, p. 702–709, 2005.

LANGE, C. C. et al. Uso de PCR e sequenciamento do rDNA 16S para identificação de bactérias do gênero Staphylococcus isoladas de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 36–40, 2011.

LE LOIR, Y.; BARON, F.; GAUTIER, M. Staphylococcus aureus and food poisoning. **Genetics and molecular research : GMR**, v. 2, n. 1, p. 63–76, 2003.

LOWY, F. D. Staphylococcus aureus infections. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 8, p. 520–532, 20 ago. 1998.

MACHADO, T. F. et al. Interferência da microbiota autóctone do queijo coalho sobre Staphylococcus coagulase positiva TT - Interference of autochthonous

microbiota of curd cheese on Staphylococcus coagulase positive. **Revista Ciência Agronômica**, v. 42, n. 2, p. 337–341, 2011.

MAKITA, K. et al. Risk assessment of staphylococcal poisoning due to consumption of informally-marketed milk and home-made yoghurt in Debre Zeit, Ethiopia. **International Journal of Food Microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 135–141, 2012.

MAMPRIM, A. . Universidade Estadual Paulista- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- Pesquisa de Genes Responsáveis pela produção de enterotoxinas a partir de Cepas de Staphylococcus Coagulase positiva e negativa isoladas das fossas nasais e mãos de manipuladores. **Dissertação de Mestrado**.2006

MANFREDI, E. A.; RIVAS, M. Food poisoning outbreak in a kindergarten in the Province of Buenos Aires, Argentina. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 51, n. 4, p. 354–358, 2019.

MARQUES GARCIA, D. Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Faculdade veterinária-Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias. Análise de Atividade de água em alimentos armazenados no interior de grajas de integração avícola. **Dissertação de Mestrado**.2004

MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of methicillinresistant staphylococcus aureus in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. SUPPL. 2, 2010.

MELLMANN, A. et al. Characterization of clonal relatedness among the natural population of Staphylococcus aureus strains by using spa sequence typing and the BURP (based upon repeat patterns) algorithm. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 8, p. 2805–2808, ago. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL. **Boletim epidemiológico-Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília-DF: [s.n.]. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/17/Boletim-epidemiologico-SVS-32.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2021.

- MONTEIRO, E. et al. Qualidade microbiológica de carne bovina moída comercializada em supermercados do Distrito Federal, Brasil. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 12, n. 4, p. 520–530, 2018.
- MOREIRA, I.; LARISSA, L.; SILVA, C. Artigo Ocorrência de Staphylococcus aureus em Queijos Minas Padrão Comercializados no Município de Vitória da Conquista - Bahia Staphylococcus aureus occurrence in Minas Standard Cheese Marketed in the municipality of Vitoria da Conquista in Bahia. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 43, p. 819–827, 2019.
- MOUSAVI KHANEGHAH, A.; SANT'ANA, A. S. Systematic review and meta-analysis: Applications in food science, challenges, and perspectives. **Food Research International**, v. 134, n. April, p. 109245, 2020.
- MULLER, M. I. Boas práticas de manipulação de alimentos com merendeiras. Trabalho de conclusão de curso. 2011.
- NORMANNO, G. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. **International Journal of Food Microbiology**, v. 117, n. 2, p. 219–222, 30 jun. 2007.
- OLIVEIRA, A. G. . et al. CASE STUDY Condições higiênico-sanitárias e perfil da comunidade microbiana de utensílios e mesas higienizadas de um serviço de alimentação localizado no Rio de Janeiro Hygienic-sanitary conditions and microbial community profile of tables and tableware o. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. 2018097, 2019.
- OLIVEIRA, F. E. M. DE. Presencia de Staphylococcus aureus en alimentos y manipuladores de restaurantes escolares del sur del departamento del Tolima. [s.l.] **Ibagué : Universidad del Tolima**, 2017, 2017. Disponível em: <<http://repository.ut.edu.co/handle/001/2682>>. Acesso em: 19 jan. 2021.
- OLIVEIRA, N. M. C. DE et al. Análise microbiológica de Staphylococcus aureus na feira da Panair, Manaus - AM. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 47876–47885, 2020.
- OLIVEIRA, J. .; REZENDE, C. S. . Universidade Federal de Goiás-Escola de Veterinária e Zootecnia- Programa de Pós Graduação em Ciência Animal. Surtos Alimentares de origem Bacteriana. **Uma Revisão**.2012

OLIVEIRA SILVA, G. Universidade Federal de Minas Gerais-Escola de Vetrinária-Colegiado do Curso de Pós-Graduação. Viabilidade de *Staphylococcus aureus* (FRI361 e N315) e modulação da expressão de suas toxinas (SEC e TSST-1) em queijo tipo frescal adicionado de *Lactobacillus* . 2018.**Dissertação de Mestrado**.2018

OPAS. Dia Mundial da Segurança dos Alimentos 2021: PANAFTOSA impulsiona a cooperação técnica da segurança dos alimentos para países da região das Américas - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/7-6-2021-dia-mundial-da-seguranca-dos-alimentos-2021-panaftosa-impulsa-cooperacao-tecnica>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

PAIVA, W. DE S. et al. *Staphylococcus aureus*: a threat to food safety. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e372101422186, 6 nov. 2021.

PASSOS, A. D. COMERCIALIZADOS NAS CIDADES DE ARAPONGAS E LONDRINA – PR Microbiological analysis of “ Minas frescal ” cheese commercialized in Arapongas and Londrina – PR. **Rev. Inst. Latic. “Cândido Tostes”**, p. 48–54, 2009.

PEIXOTO BASTOS, C. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. 2013.

PEREIRA, M. . Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Acta Botanica Brasilica**, v. 10, n. 2, p. 421–425, 1996.

PEREIRA, M. L. et al. Staphylococcal food poisoning from cream-filled cake in a metropolitan area of south-eastern Brazil. **Revista de saúde pública**, v. 28, n. 6, p. 406–409, 1994.

PETRÓCZKI, F. M. et al. Occurrence and Characteristics of *Staphylococcus aureus* in a Hungarian Dairy Farm during a Control Program. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 104, 21 jan. 2021.

PIGOTT, D. C. Foodborne Illness. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 475–497, 1 maio 2008a.

- PIGOTT, D. C. Enfermedades asociadas a los alimentos. **Revista chilena de infectología**, v. 25, n. 5, p. 395–397, out. 2008b.
- PONATH, F. S. et al. Avaliação da higienização das mãos de manipuladores de alimentos do Município de Ji-Paraná, Estado de Rondônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 63–69, mar. 2016.
- PRADO, R. R. et al. Staphylococcus spp.: importantes riscos à saúde pública **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**. n. 9, p. 363–368, 2015.
- RIERA, R.; MENDES DE ABREU, M.; MESQUITA CICONELLI, R. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia Systematic Review and Meta-analyses Rheumatology. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 1, p. 8–11, 2006.
- RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Meta-Analysis: a Practical Guide. **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, p. 436–47, 2010.
- RUBINA, A. Y. et al. Quantitative immunoassay of biotoxins on hydrogel-based protein microchips. **Analytical biochemistry**, v. 340, n. 2, p. 317–329, 15 maio 2005.
- SABIONI, J. G.; HIROOKA, E. Y.; SOUZA, M. DE L. R. DE. Intoxicação alimentar por queijo Minas contaminado com Staphylococcus aureus. **Revista de Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 458–461, 1988.
- SAEED, B. Q.; OSAILI, T. M.; TAHA, S. Foodborne diseases risk factors associated with food safety knowledge and practices of women in Sharjah-United Arab Emirate. **Food Control**, v. 125, p. 108024, 1 jul. 2021.
- SANTANA, E. H. W. DE et al. Estafilococos Em Alimentos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, n. 3, p. 545–554, 2010.
- SANT'ANA, A.S. ET AL. Comparação entre os métodos rápidos Simplate TPC – CI e Petrifilm AC e os métodos convencionais de contagem em placas para a enumeração de aeróbios mesófilos em sorvetes. **Cienc. Tecnol. Aliment.** v.22, n.1, p.60-64, 2002.
- SANTOS, A. Estudo comparativo entre a PCR e técnicas imunológicas (ELISA, RPLA e OSP) na enterotoxigenicidade de isolados de estafilococos coagulase negativa. 2003. 77f. **Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos)** -

Departamento de Tecnologia de Alimentos e Medicamentos, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2003.

SANTOS, A.L.; SANTOS, D.O.; FREITAS, C.C.; FERREIRA, B.L.A.; AFONSO, I.F.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. vol.43, n.6, p.413-423, 2007.

SANTOS, E.; CUNHA, M. Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millenium*, 44 (janeiro/junho). p. 85–98, 2013.

SANTOS, S. C. G. DOS et al. Epidemiologia molecular de Staphylococcus aureus no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos|pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras / Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus in Brazil: high frequency of international epidemic|pandemic clones, CA-MRSA and perspectives. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 35734–35751, 7 abr. 2021.

SCHER, D. D. et al. Ocorrência de Escherichia coli e Staphylococcus sp. em queijos do tipo minas frescal comercializados em feiras livres e supermercados no oeste do Paraná. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 9, n. 4, p. 105, 2018.

SCHERRER, D. et al. Phenotypic and genotypic characteristics of Staphylococcus aureus isolates from raw bulk-tank milk samples of goats and sheep. **Veterinary microbiology**, v. 101, n. 2, p. 101–107, 21 jun. 2004.

SCOTT, E.; BLOOMFIELD, S. F. The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. **The Journal of applied bacteriology**, v. 68, n. 3, p. 271–278, 1990a.

SCOTT, S.; BLOOMFIELD, S. . The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. **The Journal of applied bacteriology**, v. 68, n. 3, p. 271–278, 1990b.

SENGER, A. E. .; BIZANI, D. PESQUISA DE Staphylococcus aureus EM QUEIJO MINAS FRESCAL, PRODUZIDO DE FORMA ARTESANAL E

INDUSTRIAL, COMERCIALIZADO NA CIDADE DE CANOAS/RS, BRASIL.

Revista de Ciências Ambientais, v. 5, n. 2, p. 25–42, 2011.

SIGNORI PEREIRA, K. Identificação e verificação do potencial enterotoxigenico de *Staphylococcus* spp.coagulase negativa isolados a partir de salames brasileiros industrializados e avaliação da qualidade microbiologica do produto. 11 dez. 2006.

SILVA DE MELO, E. et al. Doenças transmitidas por alimentos e principais agentes bacterianos envolvidos em surtos no Brasil: revisão. p. 1–9, 2018.

SILVA LUZ, I. DA. Caracterização Molecular das toxinas em *Staphylococcus aureus* Isolados de leite e queijo coalho em municípios da Região Agreste de Pernambuco. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2008.

SINA H et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from street foods: Toxin profile and prevalence of antibiotic resistance. **J. Appl. Biosci. Journal of Applied Biosciences**, v. 46, p. 3133–3143, 2011.

SOSPEDRA, I.; MAÑES, J.; SORIANO, J. M. Report of toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) from *Staphylococcus aureus* isolated in food handlers and surfaces from foodservice establishments. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 80, p. 288–290, 2012.

SPANU, V. et al. Virulence factors and genetic variability of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese. **International journal of food microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 53–57, 1 fev. 2012.

Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos - DTA | Secretaria Municipal da Saúde | **Prefeitura da Cidade de São Paulo**. Disponível em:

<https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=244330>. Acesso em: 31 out. 2021.

SUZUKI, Y. et al. A novel staphylococcal enterotoxin SE02 involved in a staphylococcal food poisoning outbreak that occurred in Tokyo in 2004. **Food Microbiology**, v. 92, p. 103588, 1 dez. 2020.

- TESSINARI, A.R.; NODA, P.K.; FRANCO, G.M.; LANDGRAF, M.; DESTRO, M.T. Na evaluation of 3M Petrifilm Staph Express Count System for enumerating coagulase-positive Staphylococcus. **Food Quality**, Dec/Jan 2006.
- TSUTSUURA, S.; SHIMAMURA, Y.; MURATA, M. Temperature dependence of the production of staphylococcal enterotoxin a by Staphylococcus aureus. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 77, n. 1, p. 30–37, 2013.
- VASCONCELOS, N. G.; DE, M.; RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA, L. Staphylococcal enterotoxins: Molecular aspects and detection methods. **Journal of Public Health and Epidemiology**, v. 2, n. 3, p. 29–42, 2010.
- VIEIRA, M. A. M. Ilhas de patogenicidade. **Mundo saúde (Impr.)**, v. 33, n. 4, p. 406–414, 2009.
- WU, S. et al. Staphylococcus aureus isolated from retail meat and meat products in China: Incidence, antibiotic resistance and genetic diversity. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. NOV, p. 2767, 15 nov. 2018.
- XING, X. et al. Prevalence and characterization of Staphylococcus aureus isolated from goat milk powder processing plants. **Food Control**, v. 59, p. 644–650, 2016.
- WONG, A.C.L.; BERGDOLL, M.S. Staphylococcal food poisoning. In: CLIVER, DO; RIEMANN, H.P. **Foodborne Diseases**. 2.ed. Amsterdam: Academic Press, 2002. p.231- 248.
- ZECCONI, A.; HAHN, G. *Staphylococcus aureus* in raw milk and human health risk. **Bulletin of IDF**, Brussels, v.345, p.15-18, 2001.
- ZOLI, J.A.; NEGRETE, I.R.A.; OLIVEIRA, T.C.R.M. Avaliação da contaminação por Staphylococcus aureus e Salmonella spp. de maionese de batata comercializada em Londrina, PR. **Higiene Alimentar**, v.16, n.95, p.62-70, 2002.

3. CAPÍTULO II

RESUMO

As Doenças veiculadas por alimentos (DVA) são consideradas mundialmente como uma grande preocupação de saúde pública, a maioria delas são causadas por micro-organismos, dentre eles *Staphylococcus aureus* e suas toxinas. Há vários registros na literatura mundial de trabalhos sobre a contaminação de alimentos por *S. aureus* e as consequências disso à população que os consome. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão sistemática e uma meta análise sobre a contaminação por *S. aureus* e suas enterotoxinas, em alimentos, a partir de dados já publicados na literatura. As pesquisas foram realizadas em bases de dados como *Scopus*, *Pubmed*, *Web of Science*, entre outras, incluindo trabalhos que investigaram *S. aureus* e/ou toxinas estafilocócicas em amostras de alimentos ou relacionadas ao seu preparo. Foram analisados 51 estudos publicados entre 1980 e 2021 e obtidos dados de mais de 30.000 amostras entre as análises de *S. aureus* e toxinas. Observou-se uma prevalência de 52,29% (IC=95%:21,86-81,96%) de *S. aureus* entre as 12.948 amostras de alimentos analisadas. Para as toxinas foi observada uma prevalência de 24,16% (IC=95%:3,21-55,82%). As classes de alimentos que mais favoreceram o crescimento do micro-organismo e a produção de suas toxinas foram respectivamente produtos lácteos, proteínas/produtos cárneos, vegetais e produtos de padaria.

Palavras chaves: patógeno, doenças transmitidas por alimentos, Surto, Intoxicação alimentar, Segurança de alimentos, metaregressão.

ABSTRACT

Foodborne diseases are considered worldwide as a major public health concern, most of them are caused by microorganisms, including *Staphylococcus aureus* and its toxins. There are several records in the world literature of works on food contamination by *S. aureus* and the consequences of this for the population that consumes them. The objective of this work was to carry out a systematic review and a meta-analysis on the contamination by *S. aureus* and its enterotoxins in food, based on data already published in the literature. Searches were carried out in databases such as Scopus, Pubmed, Web of Science, among others, including studies that investigated *S. aureus* and/or staphylococcal toxins in food samples or those related to their preparation. A total of 51 studies were analyzed between 1980 and 2021 and data were obtained from more than 30,000 samples between the analysis of *S. aureus* and toxins. A prevalence of 52.29% (CI=95%: 21.86-81.96%) of *S. aureus* was observed among the 12,948 food samples analyzed. For toxins a prevalence of 24.16% was observed (CI=95%: 3.21-55.82%). The food classes that most favored the microorganisms growth, and the production of its toxins were, respectively, dairy products, proteins/meat products, vegetables and bakery products.

Keywords: pathogen, foodborne disease, outbreak, food poisoning, food safety, metaregression.

3.1 Introdução

As Doenças Veiculadas por Alimentos (DVA) são uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo (SAEED; OSAILI; TAHA, 2021). As DVA podem ser originadas a partir de agentes químicos (resíduos de sanitizantes, pesticidas e metais pesados), agentes físicos (materiais de embalagens, peças de equipamentos, utensílios) e agentes biológicos (micro-organismos) (ALVES MARINHO et al., 2015). Em valores econômicos as DVA nos Estados Unidos geram um custo estimado de 77 milhões de dólares. Esses custos estão associados a internações, medicamentos e afastamento das atividades laborais (OPAS, 2021). As investigações de surtos fornecem informações epidemiológicas valiosas sobre os alimentos e os agentes causadores das doenças, que contribuem para políticas de gerenciamento dos risco microbiológico (DEWEY-MATTIA et al., 2019).

As DVA causadas por micro-organismos e suas toxinas na maioria das vezes se manifesta como doenças gastrointestinais. A ocorrência de DVA está associada a diversos fatores, como: condições de saneamento e qualidade da água para consumo humano, práticas de higiene pessoal e consumo de alimentos contaminados (PIGOTT,2008).

A intoxicação causada por *S. aureus* é uma das doenças veiculadas por alimentos mais comuns em todo o mundo e é resultante da contaminação de alimentos por enterotoxinas pré-formadas do patógeno (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014b). A contaminação de alimentos por *S. aureus* pode ocorrer de diversas maneiras, como por exemplo por meio do manipulador no momento do preparo dos alimentos ou pela ingestão de leite de animais que apresentam úbere colonizados ou infectados por *S. aureus* (HU et al., 2002; GREIG et al., 2007; NORMANNO et al., 2007 ; WATERS et al., 2011 ; SPANU et al., 2012). A importância epidemiológica de *S. aureus* está ligada à capacidade de adquirir resistência a antimicrobianos (*S.aureus* resistentes à meticilina, conhecidos como MRSA), a sua capacidade invasiva em células, a produção de toxinas e também por estar entre as principais causas de intoxicações bacterianas

transmitidas por alimentos em todo o mundo (NORMANNO et al., 2007; BENKERROUM, 2018; OLIVEIRA et al., 2019).

S. aureus é um micro-organismo patogênico comensal e oportunista, causador de vários tipos de doenças, como infecções superficiais da pele e até doenças invasivas graves e potencialmente fatais (LOWY, 1998). Este micro-organismo se destaca como um importante causador de infecções nosocomiais e infecções adquiridas na comunidade. *S. aureus* não forma esporos, mas ainda assim, pode causar contaminação de produtos alimentícios durante o seu preparo e processamento. As condições favoráveis ao seu crescimento compreende uma faixa de temperatura entre 7 ° e 48,5 °C (faixa que engloba a temperatura de 25°C considerado como temperatura ambiente, onde vários alimentos ficam expostos por longos períodos antes do consumo)(KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014; AHMAD-MANSOUR et al., 2021). Os valores de pH que favorecem o crescimento desses micro-organismos estão compreendidos entre 4,2 a 9,3, sendo ótimo 7,0 a 7,5, além de serem capazes de se desenvolver em concentrações de cloreto de sódio de até 15% (KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014b).

A quantidade de água disponível nos alimentos também deve ser considerada, já que é um importante fator que influencia o crescimento bacteriano. A atividade de água (a_w) necessária para o crescimento de *S. aureus* é 0,86 e a maioria dos alimentos onde são encontrados (Produtos lácteos, produtos cárneos e vegetais por exemplo) apresenta $a_w = 0,93-0,99$, ou seja ambiente mais que favorável a seu crescimento (MARQUES GARCIA, 2004) (LE LOIR; BARON; GAUTIER, 2003; KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014). *S. aureus* é tolerante à dessecação possuindo assim a capacidade de sobreviver em ambientes potencialmente secos e estressantes, como o nariz e pele humana, e em superfícies inanimadas como roupas e superfícies, podendo permanecer viável por longos períodos após o contato inicial (SCOTT; BLOOMFIELD, 1990; KUSUMANINGRUM et al., 2002; LE LOIR; BARON; GAUTIER, 2003; CHAIBENJAWONG; FOSTER, 2011). Essas características favorecem o seu crescimento em muitos produtos alimentícios e o consumo desses alimentos

contaminados podem resultar em intoxicações alimentares com consequências sérias.

Apesar da existência de inúmeros estudos que relatam a contaminação de alimentos por *S. aureus* e suas enterotoxinas, não há uma compreensão clara sobre quais alimentos tem maior prevalência ou estão mais associados aos surtos de SFD a nível mundial. A contaminação por *S. aureus* e suas enterotoxinas é um tema relevante para a Saúde pública e para a segurança dos alimentos. Entretanto, os estudos não apresentam uma abordagem holística e unificada da contaminação e da produção de enterotoxinas em alimentos. Partindo desse princípio, faz-se necessário um novo delineamento de pesquisa: a revisão sistemática da literatura, que nada mais é que um tipo de investigação focada em questão bem definida, visando identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Dessa forma, para ter uma compreensão mais abrangente sobre a ocorrência de *S. aureus* em alimentos foi proposta uma revisão sistemática e uma meta análise para: i) Avaliar efeito das etapas da cadeia na ocorrência de *S.aureus* em alimentos; ii) Avaliar o efeito do preparo de alimentos na produção e na concentração de toxinas; iii) Avaliar a prevalência de *S.aureus* ao longo dos anos em diferente alimentos; iv) Avaliar a distribuição mundial dos casos de contaminação.

3.2 Material e métodos

3.2.1 Desenho do estudo e critérios de seleção

A elaboração da revisão sistemática e da meta análise foi baseada na metodologia descrita por Galvão e Pereira (2014). O delineamento do estudo constituiu na elaboração da pergunta de pesquisa, busca na literatura, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica, síntese dos dados (meta análise), avaliação da qualidade das evidências, redação e

publicação dos resultados. Para a formulação da pergunta de pesquisa foi aplicada a abordagem PICOT, onde P corresponde a População a ser investigada, I corresponde a Intervenção, C equivale a Comparação, O vem da expressão em inglês “*out come*” e significa desfecho, e finalmente T que corresponde ao Tipo de estudo a ser estudado.

3.2.2 Estratégia de busca

Foram escolhidas as palavras-chaves para criação de vocabulários estruturados que permitissem boas estratégias de busca de acordo com as especificações das bases de dados utilizados, bem como selecionados os operadores booleanos que melhor se adequaram aos objetivos da pesquisa.

Os descritores utilizados para essa pesquisa foram: (*Staphylococcus aureus*) OR (*Staphylococcus*) OR (*S. aureus*) OR (enterotoxins) OR (Staphylococcal Toxin) OR (Toxin) OR (Food Poisoning) OR (Food safe) OR (Food security) OR (Outbreak) OR (Food Handler) OR (Manipulated Food) OR (Toxic Shock).

As buscas, utilizando os descritores, foram realizadas em 10 bases de dados: *Scopus, Lilacs, Medline, Food Science on Technology, Science of direct, Web of Science, NCBI, Scielo, Google Scholar e Pubmed*. Foram incluídos nas buscas bancos de dissertações e teses disponíveis na plataforma *Google Scholar*. Os estudos primários coletados nas bases de dados foram publicados entre 1980 e 2021.

3.2.3 Critérios de Elegibilidade

3.2.3.1 Critérios de inclusão

Para esta revisão sistemática foram incluídos os trabalhos que investigaram *S. aureus*, toxinas estafilocócicas, ou ambos em amostras de alimentos ou relacionadas ao preparo e manipulação dos mesmos. Foram considerados para revisão artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos estudos.

3.2.3.2 Critérios de exclusão

Resumos, pôsteres apresentados em eventos, resumos expandidos e capítulos de livro foram excluídos. Além desses, trabalhos de importância clínica que investigaram amostras não relacionadas ao consumo e/ou manipulação de alimentos foram excluídos. Para a checagem de duplicidade dos estudos primários foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley (2019). Todo o processo executado para a elegibilidade dos trabalhos foi inserido em um diagrama PRISMA.

3.2.3.3 Extração e tratamento dos dados:

Realizou-se uma leitura detalhada dos estudos selecionados para extração dos dados. A fonte primária de informação foi organizada no em uma planilha no Microsoft Excel® (2013). Os dados foram organizados em categorias, como número de amostras, origem da amostra (manipulador, alimento, amostra biológica, superfícies), peso da amostra, temperatura da amostra, tipo de processamento, ano de publicação, região onde as análises foram realizadas, tipo de embalagem, contagem microbiana, presença e tipos de toxinas,

concentração de toxinas, métodos utilizados para quantificação microbiana e de toxinas e ainda para identificação das toxinas, qualidade do trabalho.

Após a extração, os dados primários foram divididos em duas partes: uma parte contendo a concentração de toxinas e a outra para a contagem de células viáveis em alimentos. A meta análise de modelo de efeitos aleatórios foi conduzida utilizando o pacote meta do software R, versão 4.0.0 com RStudio (R Core Team, 2020). O comando metaprop foi utilizado para o cálculo estimado de prevalência (DERSIMONIAN; LAIRD, 2015). Para o cálculo da heterogeneidade entre os estudos foi utilizado o teste Q de Cochran, sendo importante a avaliação do valor estatístico de I^2 , que mostra a proporção da variância, variando de 0% a 100% e observa o efeito do tamanho real de todos os estudos na análise (COCHRAN, 1954; HIGGINS et al., 2003; BORENSTEIN et al., 2017). Meta análise de subgrupos e metaregressão foram usadas para avaliar possíveis fontes de heterogeneidade. A metaregressão foi realizada para avaliar a prevalência de *S. aureus* ao longo dos anos. Para a avaliação da influência de fatores extrínsecos e intrínsecos aos alimentos que influenciaram o crescimento do micro-organismo e a produção de toxina foi realizado a análise de subgrupos. A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com o número de informações fornecidas, capazes de preencher as categorias da tabela de extração de dados.

3.3 Resultados

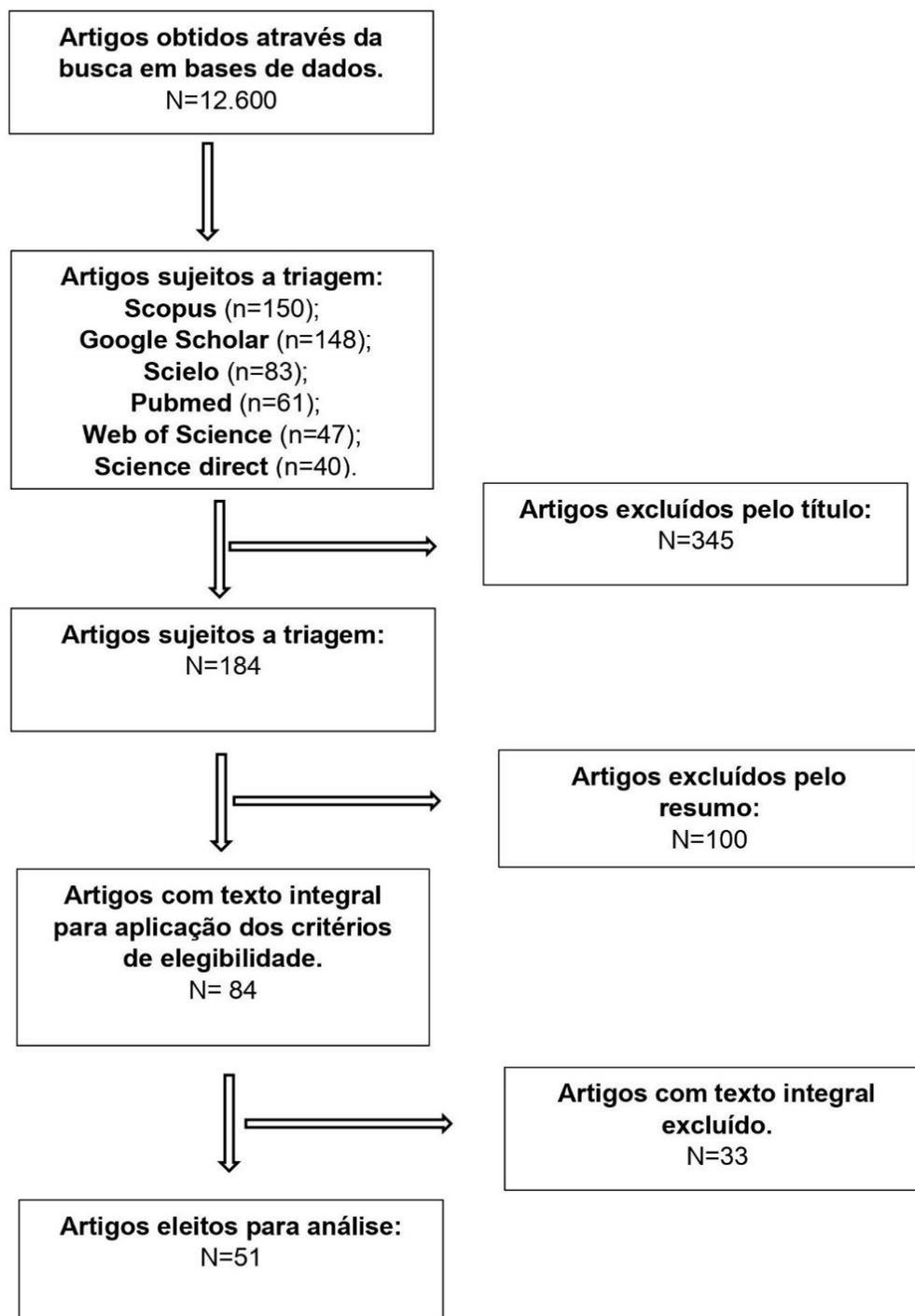
3.3.1 Revisão sistemática

Foram encontrados 12.600 artigos publicado entre 1980 e 2021. Desses, 12.071 foram excluídos por apresentarem-se duplicados, restando assim 529 estudos potencialmente relevantes, recuperados dos seguintes bancos de dados: *Scopus* ($n=150$), *Google Scholar* ($n=148$), *Scielo* ($n=83$), *Pubmed* ($n=61$), *Web of Science* ($n=47$), *Science direct* ($n=40$).

A partir da triagem dos títulos, 345 trabalhos foram excluídos. Após a leitura do resumo foram descartados 100 trabalhos e 33 foram descartados após a leitura de seu texto integral. Restando assim, 51 trabalhos elegíveis para a inclusão no

estudo meta-analítico. O fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática está representado na Figura 1.

Figura 1. Diagrama PRISMA para seleção dos estudos a serem analisados.



Fonte: Dados da pesquisa

3.3.2 Características relevantes dos estudos

Os 51 estudos incluídos evidenciaram relatos de contaminação em 4 dos 6 continentes existentes, sendo: 5,9% (3/51) provenientes do continente Africano (Benin, Costa do Marfim, Etiópia, Kenya e Somália), 9,8% (5/51) continente Asiático (China, Iraque, Japão e Vietnã), 29,4% (15/51) continente Europeu (Alemanha, Bélgica, Bulgária, Escócia, Espanha, Hungria, Itália, Portugal, República Checa e Turquia), e 54,9% (28/51) das contaminações relatadas foram provenientes do continente Latino Americano (Argentina, Brasil, Colômbia e México).

Foram analisadas amostras de diversas fontes, dentre elas, origem humana, superfícies (bancadas e equipamentos) e alimentos. Dentre as classes de alimentos analisadas os produtos lácteos foram os mais investigados, correspondendo a 58,8% (30/51) dos estudos analisados, seguidos pelos alimentos de origem proteica (cite exemplos desses alimentos. No resumo você menciona produtos cárneos) que corresponderam a 29,4% (15/51) das análises, o terceiro grupo de alimento mais investigado foi o de origem vegetal (exemplos), 15,7% (8/51), as massas e os produtos de panificação foram analisados em 7,8% (4/51) dos estudos e finalmente, bebidas, cereais, frutos do mar e comida processada foram investigados em 1,96% (1/51) dos estudos.

Em relação a contagem dos micro-organismos, 33,3% (17/51) dos estudos não relataram dados de contagem, enquanto as s contagens realizadas nos demais estudos foram de 66,7% (34/51) e variaram entre 1.43 e 8.08 \log_{10} . Quanto a metodologia utilizada para avaliar o crescimento, 100% (51/51) dos estudos utilizaram a metodologia de cultivo em ágar Baird parker (meio seletivo para *S. aureus*).

Outra característica importante observada, foi a investigação da presença de toxinas nas amostras analisadas, 70,6% (36/51) dos estudos relataram investigação de toxinas e 29,4% (15/51) não consideraram a presença de toxinas nas amostras que foram analisadas.

Todos os estudos foram classificados de acordo com a quantidade de informações fornecidas, 52,9% (x/x) dos estudos preencheram pelo menos 80% das categorias das fontes de informações primárias de

avaliação e foram classificados como bons trabalhos (*good*), 37,3% (27/51) dos estudos preencheram todas as categorias e por isso foram classificados como excelentes trabalhos (*great*) e 9,8%(5/51) dos trabalhos preencheram menos de 80% das categorias e, portanto, foram classificados como trabalhos ruins (*bad*). Todas essas informações estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Fonte de informações primárias extraídas dos estudos

Authors	YearPub	regions	Country	Local	N	Npos	Origin	Food Class	XCount(Log)	SD	PosToxin	Quality
Iaria. S.T. et al	1980	Latinamerica	Brazil	São Paulo	34	12	Human	NA	NQ	NQ	Yes	Good
Iaria. S.T.	1981	Latinamerica	Brazil	São Paulo	602	44	Food	Bakery products	3.67	1.3	Yes	Great
Iaria and Castro	1984	Latinamerica	Brazil	João Pessoa	128	12	Human	NA	NQ	NQ	Yes	Good
Woolaway. M.C. et al	1986	Europe	Italy	Parma	8	8	Food	Pasta	4.79	1.44	Yes	Great
Sabioni J.G. et al	1988	Latinamerica	Brazil	Ouro Preto	1	1	Food	Dairy	7.97	0	Yes	Good
Bone.F.J.et al	1989	Europe	Scotland	Dumfries	62	41	Food	Dairy	4.03	1.16	Yes	Great
Pereira.M.L. et al	1994	Latinamerica	Brazil	Belo Horizonte	5	5	Food/Human	Bakery products	8.08	2.59	Yes	Great
Atanassova. V.et al	2001	Europe	Germany	Hannover	405	252	Food	Protein	5.67	1.11	Yes	Great
Boari. C.A. et al	2002	Latinamerica	Brazil	Lavras	22	7	Food	Dairy	2.35	2.57	Not	Good
Neto. A.C.et al	2002	Latinamerica	Brazil	Recife	51	51	Food	Various ^a	3.53	0.61	Yes	Great
Wei and Chiou	2002	Asia	China	Taichung	25	14	Human	NA	NQ	NQ	Yes	Good
Rodrigues. K.L. et al	2004	Latinamerica	Brazil	Pelotas	2	1	Food	Protein/Drinks	8.03	0	Yes	Good
Fueyo. J.M.et al	2005	Europe	Spain	Oviedo	2524	134	Food	Dairy	NQ	NQ	Yes	Good
Lamaita. H.C. et al	2005	Latinamerica	Brazil	Belo Horizonte	218	56	Food/Human	Dairy	1.77	1.28	Yes	Great
Albuquerque. W.F.et al	2006	Latinamerica	Brazil	Fortaleza	66	24	Human/Surface	NA	NQ	NQ	Not	Bad
Borelli. B.M. et al.	2006	Latinamerica	Brazil	São Roque de Minas	120	120	Food	Dairy	3.85	1.55	Yes	Great
Borges. M.F.et al	2008	Latinamerica	Brazil	Fortaleza	925	825	Food	Dairy	2.49	1.8	Yes	Great
Passos. A.D. et al	2009	Latinamerica	Brazil	Arapongas/Londrina	180	45	Food	Dairy	4.6	1.4	Not	Good
Huong. B.T.M.et al	2009	Asia	Vietnam	Hanoi	212	36	Food	Various ^b	1.43	0.65	Yes	Great
Janstová. B. et al	2010	Europe	Czech Republic	South Moravian	22	9	Food	Dairy	1.64	0.82	Yes	Great
Aydin. A.et al	2011	Europe	Turkey	Marmara Region	1070	137	Food	Various ^c	NQ	NQ	Yes	Good
Lopez. A.D. et al	2011	Latinamerica	Mexico	Reynosa	70	6	Food	Protein	NQ	NQ	Not	Good
Machado. T.F. et al	2011	Latinamerica	Brazil	Fortaleza	128	128	Food	Dairy	4.51	2.12	Not	Good
Senger and Bizani	2011	Latinamerica	Brazil	Canoas	1230	270	Food	Dairy	3.57	1.07	Yes	Good
Sina. H. et al	2011	Africa	Benin	Cotonou	160	90	Food	Pasta/Vegetables	3.63	0.43	Yes	Good
Cupaková. S.M.et al	2012	Europe	Czech Republic	South Moravian	88	34	Food	Dairy	3.96	0.92	Yes	Good
I. Sospedra et al	2012	Europe	Spain	Valencia	908	53	Human/Surface	NA	NQ	NQ	Yes	Good
K. Makita et al	2012	Africa	Ethiopia	Debre Zeit	7385	1988	Food	Dairy	NQ	NQ	Not	Bad
Medeiros. M.I.M. et al	2013	Latinamerica	Brazil	São Paulo	65	35	Food/Human/Surface	Dairy	NQ	NQ	Yes	Good
Fetsch et al	2014	Europe	Germany	Freiburg	18	13	Food/Human	Various ^d	3.57	1.24	Yes	Great
Castro. A.et al	2015	Europe	Portugal	Porto	324	50	Human	NA	NQ	NQ	Yes	Good

Authors	YearPub	regions	Country	Local	N	Npos	Origin	Food Class	XCount(Log)	SD	PosToxin	Quality
Mendes. D.A.	2016	Latinamerica	Brazil	Recife	11	9	Human	NA	1.73	0.42	Not	Good
X.Xing et al	2016	Asia	China	Shaanxi	910	95	Food/Human/Surface	Dairy	NQ	NQ	Yes	Good
Alhashimi. H.M.M.et al	2017	Asia	Iraq	Kerbala	332	100	Human	NA	NQ	NQ	Yes	Good
Denayer. S. et al	2017	Europe	Belgium	Brussels	36	36	Food	Protein/Vegetables	3.08	1.62	Yes	Great
Ercoli. L. et al	2017	Europe	Italy	Umbria	8	6	Food/Human/Surface	Dairy/Protein	3.38	2.57	Yes	Great
Jans. C. et al	2017	Africa	Kenya	Isiolo	113	105	Food	Dairy	4.09	1.09	Yes	Great
Moreno	2017	Latinamerica	Colômbia	Tolima	142	36	Food/Human	Various ^e	NQ	NQ	Not	Bad
Costa and Fernandes	2018	Latinamerica	Brazil	Xaxim	12	10	Food	Protein	4.45	0.38	Not	Good
Manfredi and Rivas	2018	Latinamerica	Argentina	Buenos Aires	26	17	Food/Human	Protein	NQ	NQ	Yes	Good
Scher. D.D. et al	2018	Latinamerica	Brazil	Toledo	15	7	Food	Dairy	NQ	NQ	Not	Bad
Gasparotto. P.H.G. et al	2019	Latinamerica	Brazil	Rondônia	780	156	Food	Dairy	2.53	0.94	Not	Good
Lima e Fogaça	2019	Latinamerica	Brazil	Vitória da Conquista	18	0	Food	Dairy	0	0	Not	Bad
Oliveira.F.I.P. et al	2019	Latinamerica	Brazil	Itapajé	36	36	Food	Dairy	3.77	2.22	Not	Good
Silva. D.S.	2019	Latinamerica	Brazil	Serra da Canastra	120	43	Food	Dairy	4.19	0.7	Yes	Great
Filipello et al	2020	Europe	Italy	Lombardia	16	10	Food/Human/Surface	Dairy	2.5	1.02	Yes	Great
Ivanova. T. et al	2020	Europe	Bulgaria	Village Mamarchevo	2	2	Food	Protein/Vegetables	8	0.3	Yes	Great
Oliveira et al	2020	Latinamerica	Brazil	Manaus	10	7	Human/Surface	NA	4.41	0.14	Not	Good
Y. Suzuki. et al	2020	Asia	Japan	Tokyo	4	4	Human/Surface	NA	NQ	NQ	Yes	Good
Almeida. J.I.O. et al	2021	Latinamerica	Brazil	Limoeiro do Norte	15	15	Food	Protein	4.66	0.32	Not	Good
Petróczki. F.M.et al	2021	Europe	Hungary	Eastern of Hungary	35	35	Food	Dairy	2.92	0.01	Yes	Great

Various^a: Protein, Seafood, Pasta, Dairy and vegetables;

Various^b: Dairy, Bakery, Protein and vegetables;

Various^c: Bakery, Dairy, Processed Food, and Protein;

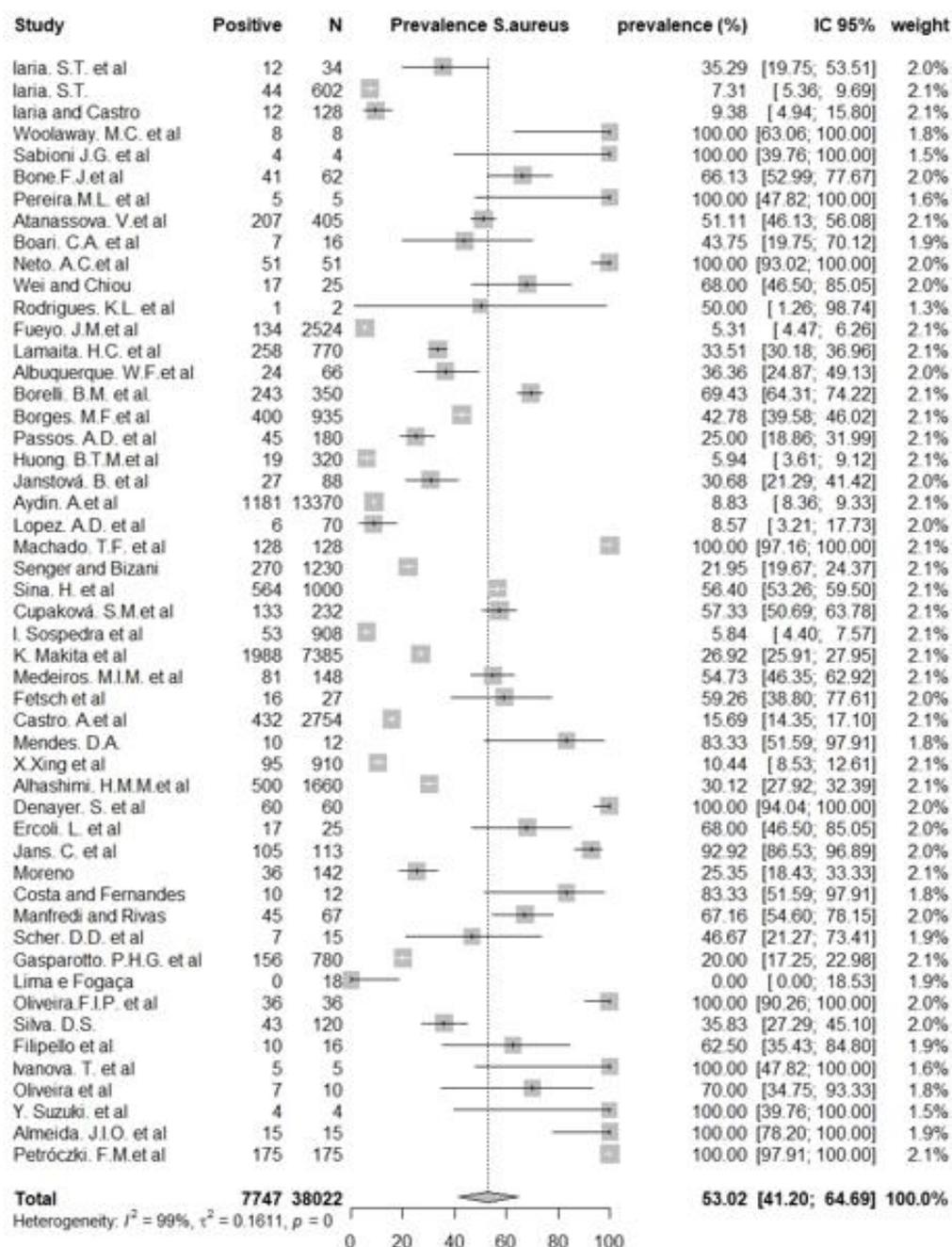
Various^d: Dairy, Protein and vegetable;

Various^e: Cereals, Dairy, Protein and vegetable.

3.3.3 Meta análise e meta regressão

Considerando todos os estudos, 38.022 amostras foram investigadas quanto a presença de *S.aureus* e dessas, 7.747 foram positivas, o que corresponde a 53,02%(IC=95%: 41,20-64,69%) das amostras analisadas, como mostra a Figura 2.

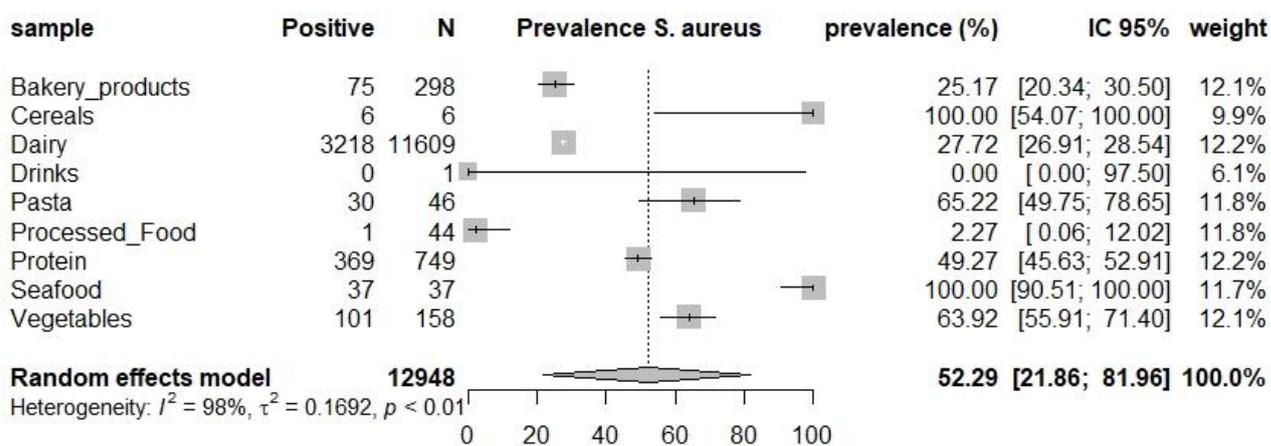
Figura 2. Prevalência estimada para *S. aureus* no total de estudos analisados.



Fonte: Dados da pesquisa

A prevalência estimada de *S. aureus* em alimentos foi 52,29% (IC=95%: 21,88-81,96%). A Figura 3 mostra o resultado da meta análise realizada para as amostras de alimentos a partir dos dados das 51 publicações selecionadas. Foram coletados os dados de 12.948 alimentos presentes nesses estudos, desses, 6.770 amostras apresentaram contaminação por *S.aureus*, o que equivale a 52,29% do total de alimentos amostrados. Para melhor análise dos dados os alimentos encontrados nas publicações foram agrupados em 9 blocos de acordo com suas características: Produtos de padaria (Bakery products), Cereais (Cereals), Produtos lácteos (Dairy), Bebidas (Drinks), Massas (Pasta), Comida processada (Processed food), Proteínas/produtos cárneos (Protein), Frutos do mar (Seafood) e Vegetais (Vegetables).

Figura 3. Prevalência de *S. aureus* em diferentes matrizes alimentícias



Fonte: Dados da pesquisa

O grupo de alimentos com o maior número de amostras analisadas foi o de produtos lácteos (n =11.609), seguido por proteínas/produtos cárneos (n =749) e produtos de padaria (n =298). O menor número de amostras foi para o grupo das bebidas (n= 1). O grupo com maior ocorrência de *S. aureus* foi produtos lácteos (n= 3.218), seguido por proteínas/produtos cárneos (n= 369), vegetais (n= 101) e produtos de padaria (n= 75).

A contagem média de *S.aureus* para cada matriz alimentícia analisada, a média das temperaturas de coleta e a atividade de água de cada grupo estão apresentadas na Tabela 2. A atividade de água apresentada na Tabela foi coletada a partir dos dados apresentados por Jay(2005) e Braga, (2015).

A classe de alimentos que apresentou maior contagem média de *S.aureus* foi o grupos das proteínas/produtos cárneos, com uma contagem média de $4.48 \pm 1.28 \text{Log}_{10}$, seguida pelo grupo de massas alimentícias, $4.36 \pm 0.63 \text{Log}_{10}$, Cereais e vegetais apresentaram a mesma contagem média, $4.12 \pm 1.72 \text{Log}_{10}$ (cereais) e $4.12 \pm 1.43 \text{Log}_{10}$ (vegetais), para produtos de padaria a contagem média foi $3.67 \pm 1.56 \text{Log}_{10}$, os produtos lácteos apresentaram uma contagem média de $3.11 \pm 1.88 \text{Log}_{10}$, já o grupo de frutos do mar apresentou uma média de $2.6 \pm 0.03 \text{Log}_{10}$.

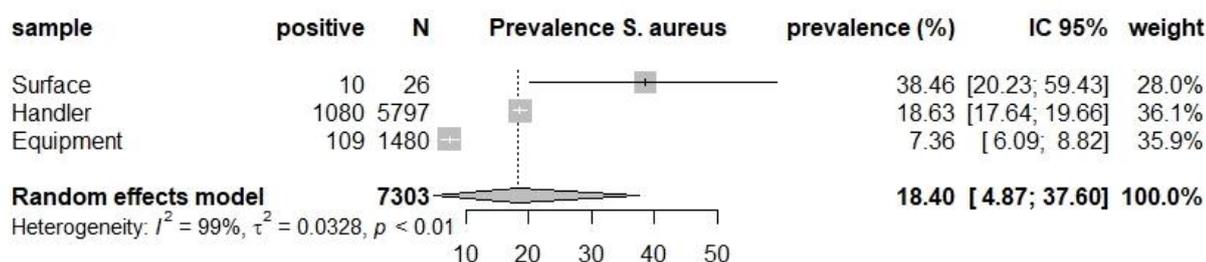
As temperaturas médias em que foram coletadas as amostras variaram entre $12.8 \pm 1.87^{\circ}\text{C}$ para as massas alimentícias e $25.4 \pm 1.52^{\circ}\text{C}$ para proteínas/produtos cárneos. Os produtos lácteos foram coletados em várias temperaturas sendo a média de $21.8 \pm 5.08^{\circ}\text{C}$, assim como os produtos de padaria que apresentaram temperatura média de $16.0 \pm 9.86^{\circ}\text{C}$ e os vegetais $16.8 \pm 1.52^{\circ}\text{C}$, a temperatura média de 25° foi registrada nas coletas de frutos do mar (sem desvio padrão) e cereais($25.0 \pm 10.21^{\circ}\text{C}$).

Tabela 2: Características gerais das análises em diferentes matrizes alimentícias

Foodclass	N	PosMO	Xcount(Log)	SD(count)	Xtemp(°C)	SD(Temp)	aw
Dairy	11609	3218	3.11	1.88	21.80	5.08	0.93-0.97
Bakery products	298	75	3.67	1.56	16.00	9.86	0.60-0.84
Cereals	6	6	4.12	1.72	25.00	0.00	0.60-0.84
Drinks	1	0	0	0	8.00	0.00	0.99
Pasta	46	30	4.36	0.63	12.80	10.21	0.60-0.84
Processed Food	44	1	NQ	NQ	25.00	0.00	0.60-0.84
Protein	749	369	4.48	1.28	25.40	1.87	0.98-0.99
Seafood	37	37	2.6	0.03	25.00	0.00	0.98-0.99
Vegetables	158	101	4.12	1.43	16.80	1.52	0.98-0.99
Total	12948	3837					

Alguns estudos investigaram também a presença de *S.aureus* em fontes diferentes de alimentos, mas associadas a produção dos mesmos. Assim, foram analisados 26 bancadas (surface), 1480 equipamentos (equipments), utilizados na manipulação de alimentos, e 5797 manipuladores de alimentos (handler) totalizando 7303 amostras. A prevalência de *S.aureus* estimada, para essas fontes investigadas, foi de 18,40% (IC:95% 4.87-37.60), o que significa que das 7303 amostras analisadas 1199 estava colonizadas por *S.aureus*. Sendo, o maior número, 1080 (90%) amostras positivas provenientes dos manipuladores, seguida por 109 (9%) amostras positivas provenientes dos equipamentos e por fim 10 (1%) amostras positivas de superfícies das bancadas. Esses dados são ilustrados na figura 4.

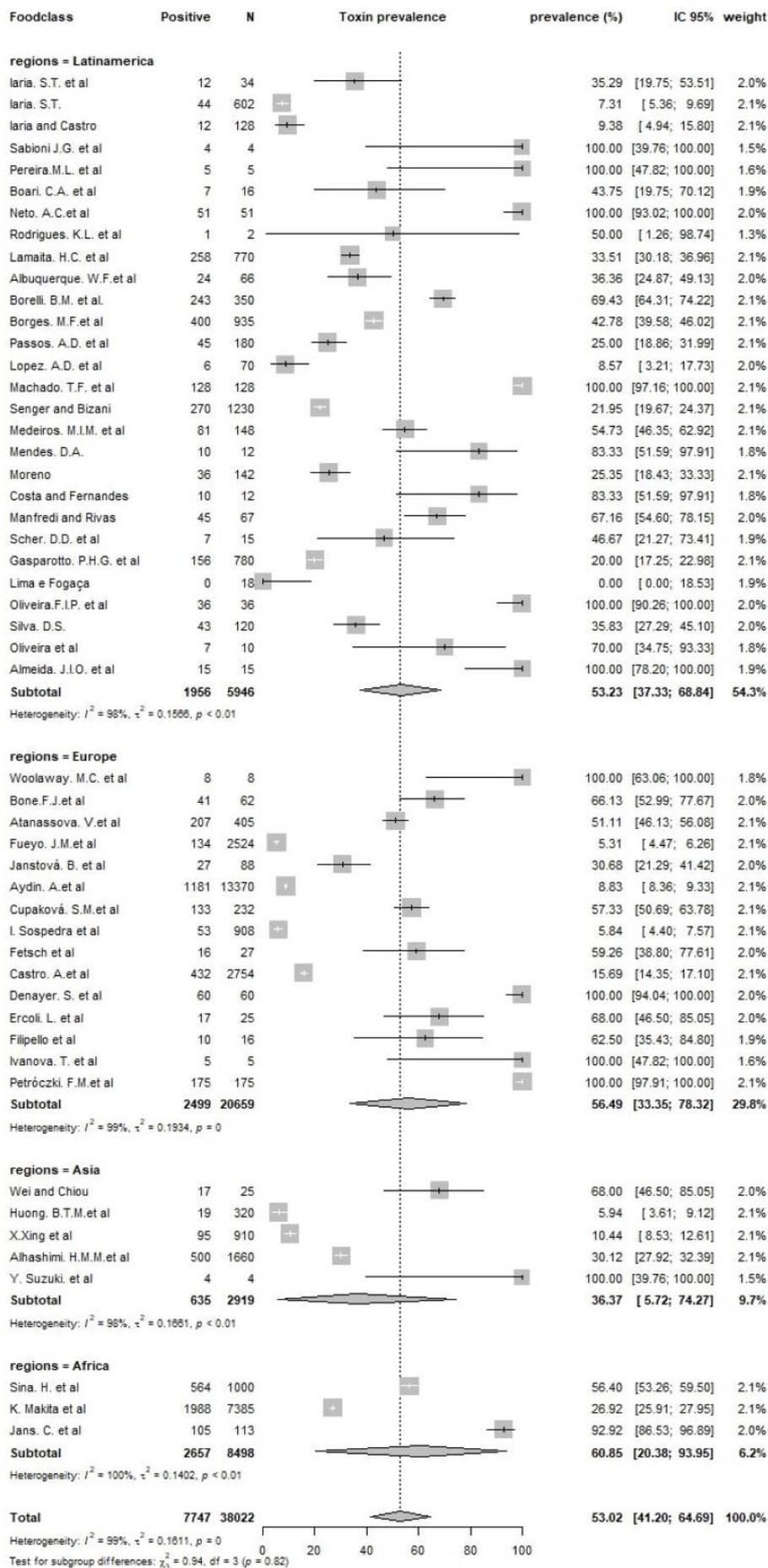
Figura 4. Prevalência de *S.aureus* em fontes associadas a produção de alimentos



Fonte: Dados da pesquisa

A prevalência de *S.aureus* apresentada em cada continente foi obtida a partir da análise de subgrupos, considerando a região em que o estudo foi realizado como moderador em uma meta análise de proporções, como mostra a Figura 5. A América Latina foi a região onde o maior número de estudos foram realizados (28/51) e a prevalência de *S.aureus* nessa região foi de 53,23%(IC:95% 37,38-68,84%), o que corresponde a 1956 amostras positivas dentre as 5946 investigadas. A região Europeia foi a segunda maior em número de estudos (15/51), foram analisadas 20659 amostras e dessas 2499 foram positivas para *S.aureus* o que corresponde a uma prevalência de 56,49%(IC:95% 33,35-78,32%). A prevalência de *S.aureus* na região Asiática considerando as 2919 amostras analisadas em seus 5 estudos foi de 36,37%(IC:95% 5,72-74,27%), o que corresponde a 635 amostras positivas. E por fim a região da África que apresentou uma prevalência de 60,85%(IC:95% 20,38-93,95%), o que corresponde a 2657 amostras positivas dentre as 8498 analisadas em seus três estudos (3/51).

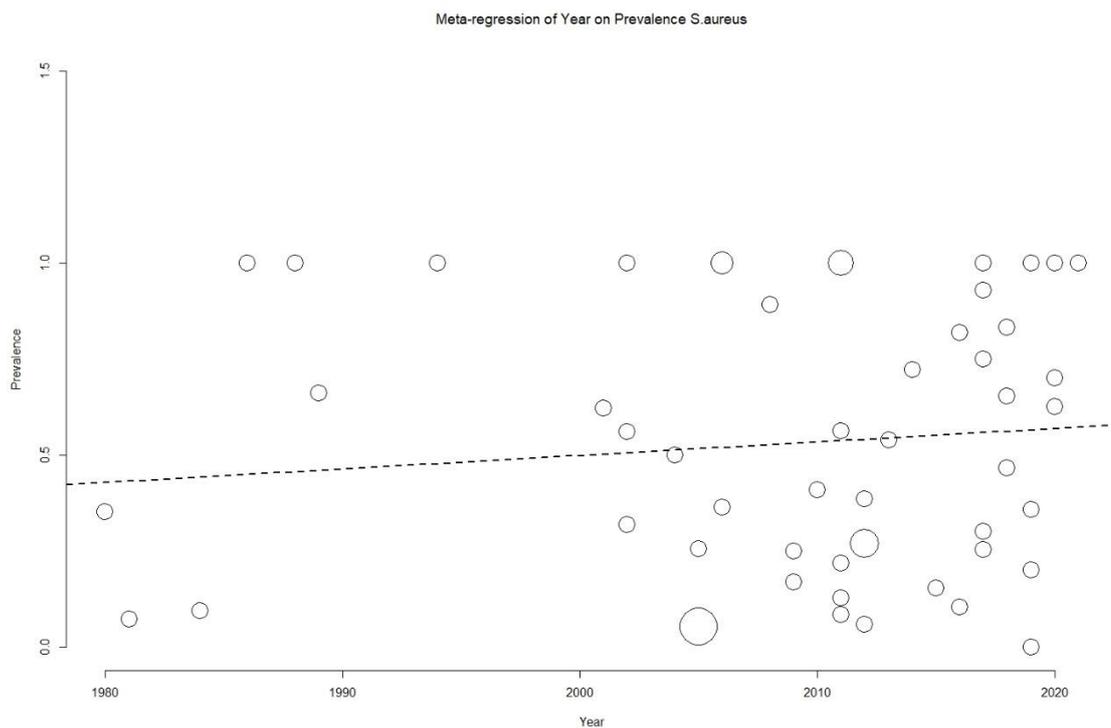
Figura 5. Prevalência de *S.aureus* em diferente regiões continentais



Fonte: Dados da pesquisa

Foi realizada uma metaregressão para a análise de prevalência de *S.aureus* de acordo com período de publicação dos trabalhos e os resultados exibidos na Figura 6, mostram que houve publicações durante o período de 1980-2021, sendo observada uma prevalência maior na segunda década dos anos 2000 (2010-2020). De acordo com anatomia do gráfico (tamanho das bolhas) esse período também apresenta os trabalhos com maior peso para o estudo.

Figura 6. Meta regressão para estimar a prevalência de *S.aureus* ao longo dos anos



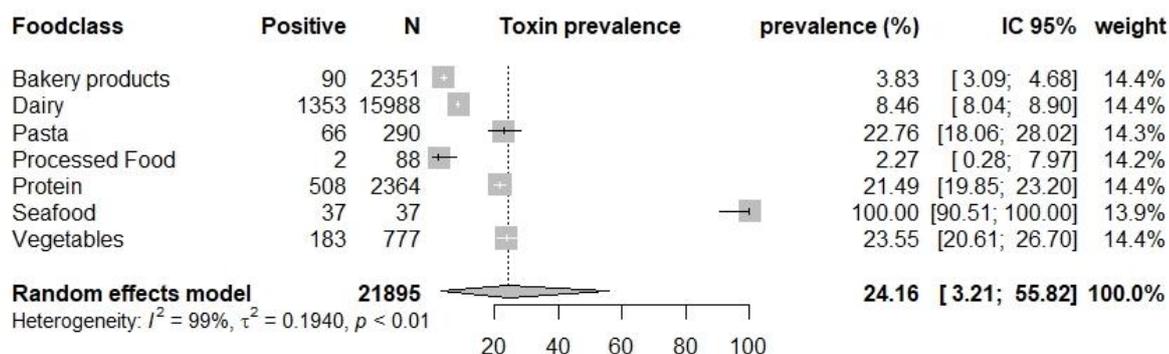
Fonte: Dados da pesquisa

3.3.4 Presença e concentração de Toxinas estafilocócicas em alimentos

A presença de toxinas foi investigada em 36 dos 51 estudos analisados

O cálculo da prevalência nas amostras de alimentos foi realizado a partir de uma meta análise considerando as classes de alimentos analisados, assim como foi feito para a investigação de *S. aureus*. O valor estimado de prevalência foi de 24,16%(IC=95%:3,21-55,82%). As classes de alimentos que mais favoreceram a produção dessas toxinas segundo os estudos foram respectivamente produtos lácteos, proteínas/produtos cárneos, vegetais e produtos de padaria como mostra o resultado da meta análise ilustrado na figura 7.

Figura 7. Prevalência de Toxinas em diferentes matrizes alimentícias

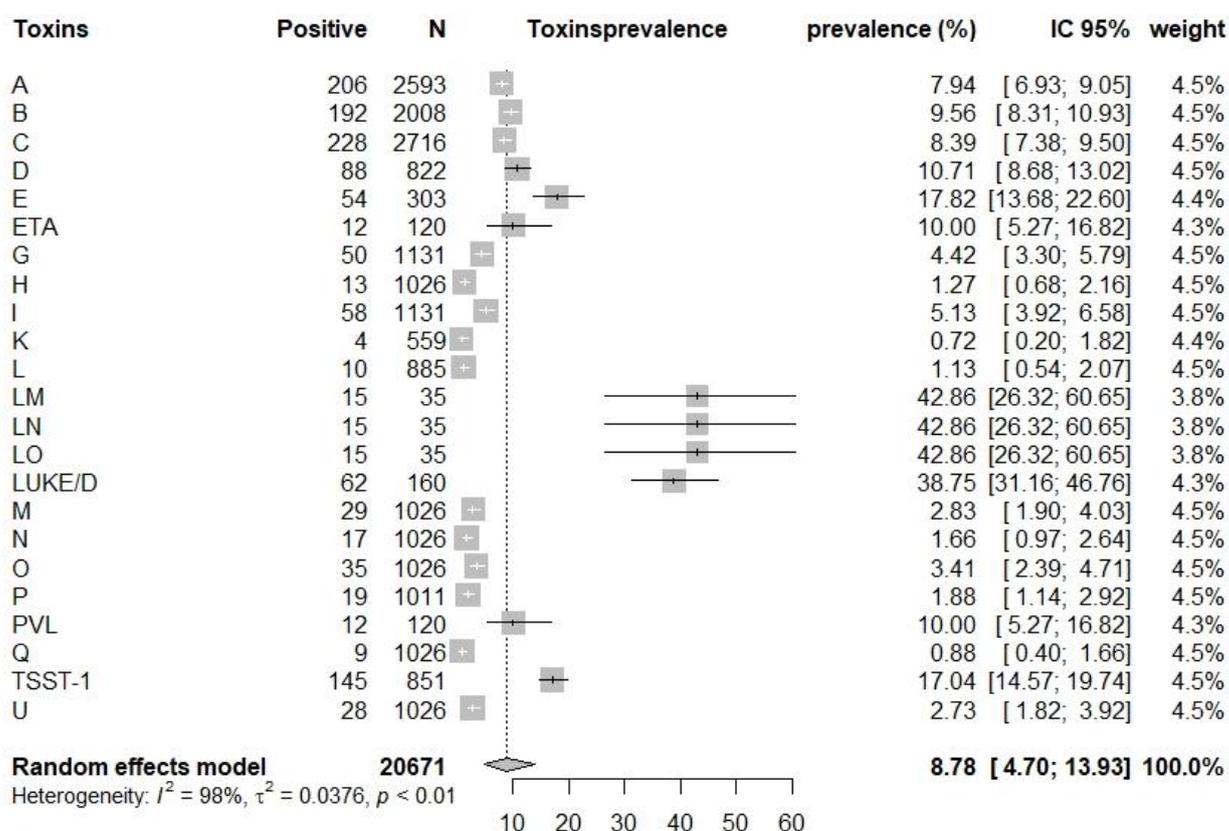


Fonte: Dados da pesquisa

Nem todos os estudos realizaram análises qualitativas para identificar o tipo de toxina, somente 20671 amostras de alimentos foram analisadas de maneira qualitativa. Dessas, 8,78% (IC:95% 4,70-13,93%) apresentaram 1 ou mais tipos de toxinas produzidas por *Staphylococcus aureus*. Foram detectados 23 tipos de toxinas diferentes sendo as mais prevalentes as toxinas C (n =228 amostras), A

(n = 206 amostras) e B (n =192 amostras). Esses resultados podem ser vistos na Figura 8.

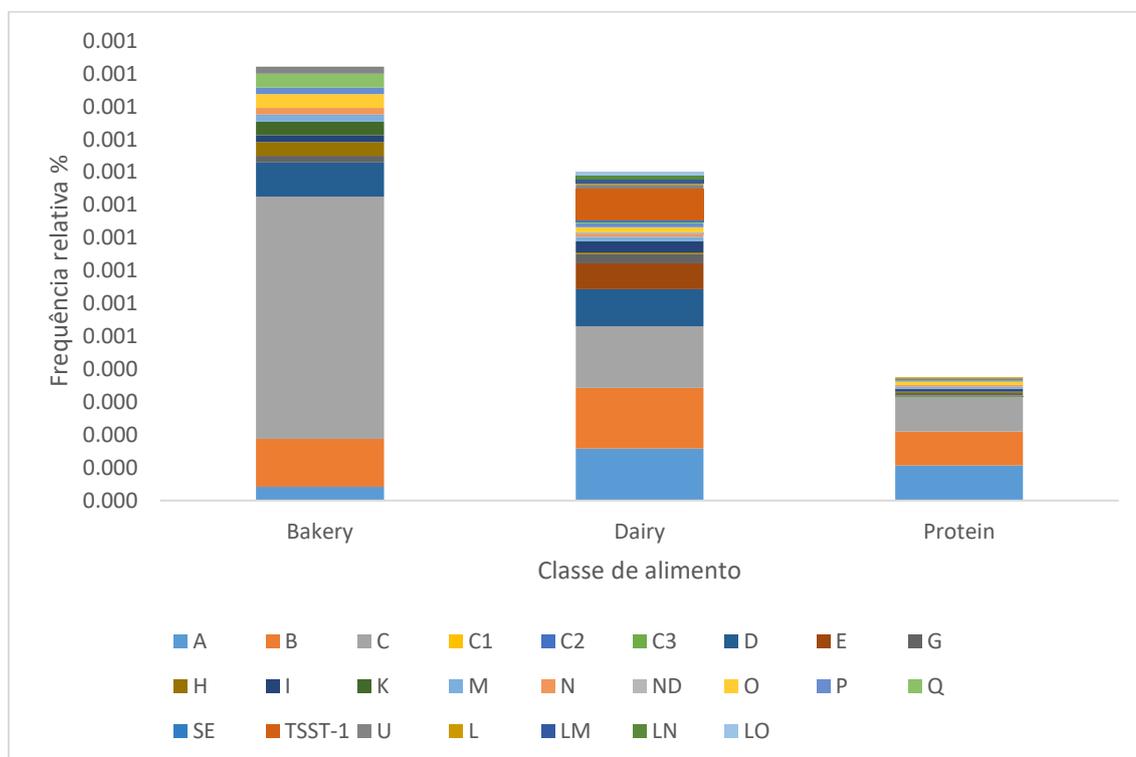
Figura 8. Prevalência de Toxinas em alimentos análise qualitativa e quantitativa



Fonte: Dados da pesquisa

Os produtos de padaria, produtos lácteos e as proteínas/produtos cárneos apresentaram a maior diversidade de toxinas. Sendo respectivamente, as toxinas C, A e B as mais prevalentes. 55,1% (n = 255) das amostras de produtos lácteos, 30,9% (n =143) das amostras de proteínas/produtos cárneos e 13,4% das amostras de padaria (n = 62) apresentaram contaminação por toxina do tipo C. 48,5% (n = 215) das amostras de produtos lácteos, 32,5%(n = 144) das

amostras de proteínas e 0,45% das amostras de produtos de padaria apresentaram contaminação por toxina do tipo A. 58,04% (n = 249) das amostras de produtos lácteos, 34,7%(n = 140) das amostras de proteínas e 1,63% das amostras de produtos de padaria apresentaram contaminação por toxina do tipo B. Apesar de não estar no grupo das mais prevalentes é importante registrar também a presença da toxina TSST-1 responsável pelos casos de síndrome do choque tóxico. Essa toxina foi detectada em 145 (17%) das 851 amostras que a investigaram, sendo que 130 (89,7%) dessas amostras positivas eram provenientes de produtos lácteos. A Figura 9 mostra a frequência relativa de todas as toxinas presentes nessas três classes de alimentos.

Figura 9. Toxinas mais prevalentes por classe de alimentos

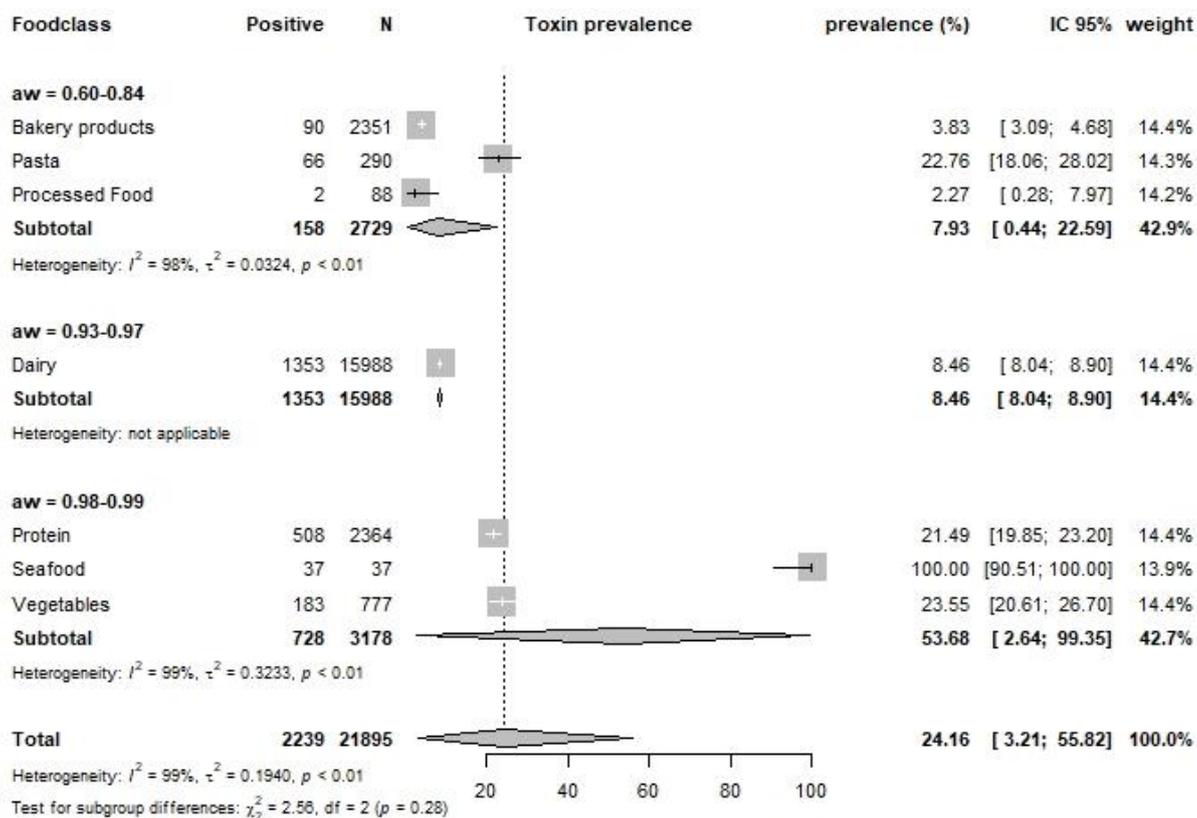
Fonte: Dados da pesquisa

Para a avaliação de fatores influenciadores da produção de toxinas a prevalência foi calculada a partir da atividade de água (a_w) de cada classe de alimento e também da temperatura média da amostra no momento da coleta.

A Figura 10 mostra uma prevalência de 53,68%(IC:95%:2,64%-99,35%) de toxinas em amostras de proteínas/produtos cárneos, frutos do mar e vegetais, cuja $a_w = 0,98-0,99$, ou seja das 3178 amostras analisadas 728 apresentaram algum tipo de toxina estafilocócica. A prevalência para os produtos lácteos foi de 8,46%(IC:95%:8,04-8,90%), assim 1353 das 15988 amostras analisadas apresentaram algum tipo de toxina, sendo que essa classe apresenta $a_w=0.93-0,97$. Já a prevalência estimada para os produtos de padaria, massas alimentícias e comida processada, cuja $a_w=0,60-0,84$, foi de 7,93%,(IC:95% 0,44-22,59%), isso corresponde a 158 amostras positivas para toxinas dentre as 2729 analisadas.

Figura 10. Prevalência de toxinas de acordo com atividade de água.

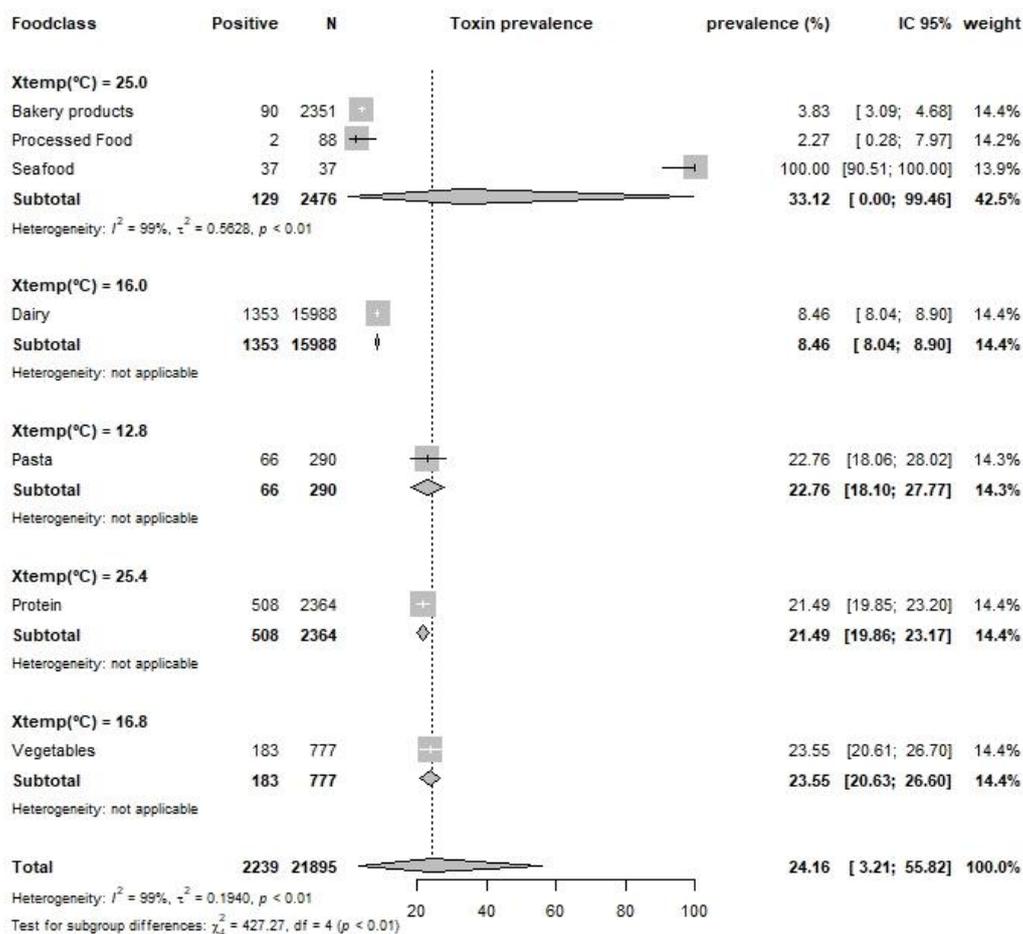
Fonte: Dados da pesquisa



Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 11 mostra a prevalência de toxinas calculada de acordo com a temperatura de coleta de cada classe de alimento. A maior prevalência 32,12%(IC:95% 0,0-99,46%) foi observada na temperatura de 25°C, sendo positivas 129 amostras provenientes dos produtos de padaria, frutos do mar e comida processada, dentre as 2476 investigadas.

Figura 11. Prevalência de toxinas de acordo com temperatura média de coleta



Fonte: Dados da pesquisa

Para a detecção de toxinas foram utilizados métodos de imunoenaios e biologia molecular e apenas 16,13% dos estudos apresentaram registros quantitativos das concentrações de toxinas e por isso se obteve apenas a concentração média das toxinas em três classes de alimentos. Os produtos lácteos apresentaram concentração média de $1.79 \pm 0.7\text{ng/g}$ de alimento, os vegetais $0.39 \pm 0.43\text{ng/g}$ de alimento, e as proteínas $0.173 \pm 0.049\text{ng/g}$ de alimento. Esses resultados estão representados na Tabela 3.

Tabela 3. Características gerais da produção de toxinas em diferentes matrizes alimentícias

Foodclass	N	Postoxin	XToxinconc(ng/G)	SD	Xtemp(°C)	SD(Temp)	aw
Bakery products	2351	90	NQ	NQ	25.00	0.01	0.60-0.84
Dairy	15988	1353	1.79	0.7	16.00	9.86	0.93-0.97
Pasta	290	66	NQ	NQ	12.80	10.21	0.60-0.84
Processed Food	88	2	NQ	NQ	25.00	0.00	0.60-0.84
Protein	2364	508	0.173	0.049	25.40	1.87	0.98-0.99
Seafood	37	37	NQ	NQ	25.00	0.00	0.98-0.99
Vegetables	777	183	0.39	0.43	16.80	1.52	0.98-0.99
Total	21895	2239					

3.4 Discussão

Os estudos analisados mostram que *Staphylococcus aureus* é um micro-organismo ubíquo capaz de se desenvolver em vários tipos de alimentos e ambientes. Além disso, está presente na microbiota normal dos seres humanos (ARAÚJO; GALDINO; AMARAL, 2011; BOTELHO, 2017). A produção de toxinas também é um fator relevante, uma vez que estas são responsáveis por causar os surtos de intoxicações alimentares (HENNEKINNE; DE BUYSER; DRAGACCI, 2012; CAMPOS FEITOSA et al., 2017).

A quantidade de *S. aureus* necessária para o início da síntese de enterotoxinas é uma discussão corrente. Segundo Adesiyun e colaboradores (1998), para ocorrer a liberação de enterotoxinas capazes de causar mal ao consumidor que ingere os alimentos contaminados por *S. aureus*, é necessário que a contagem, nos mesmos, seja igual ou superior a 6.0 Log^{10} . Já Almeida e Franco (2003), afirmam que contagens iguais ou superiores a 5.0 Log^{10} são suficientes para produzir quantidades de toxinas que irão causar intoxicação. Entretanto, Carmo e colaboradores (2002) relatam a produção de enterotoxinas estafilocócicas com contagens a partir de 3.0 Log^{10} (OLIVEIRA SILVA, 2018). De acordo com a

legislação brasileira, as quantidades permitidas desse micro-organismos em alimentos é de até 4.0 Log^{10} , por essa contagem ser considerada insuficiente para a produção de enterotoxinas (BRASIL,2019). Sendo assim, várias amostras analisadas nesse estudo se apresentaram inadequadas ao consumo e capazes de produzirem enterotoxinas, uma vez que as contagens de *S.aureus* nos alimentos variaram entre, 1.43 Log^{10} a 8.08 Log^{10} . A partir dos resultados obtidos observou-se a presença de *S. aureus* em vários tipos de classes alimentares sendo sua maior prevalência observada nos produtos lácteos, seguidos pelas proteínas/produtos cárneos, vegetais e os produtos de padaria. A riqueza de nutrientes disponíveis nessas matrizes alimentares é um dos principais fatores que favorece o crescimento dos micro-organismos, mas a capacidade adaptativa de *S. aureus* tem relação direta com a sua prevalência nos alimentos. Apesar de apresentar maior número de amostras positivas, os produtos lácteos não apresentaram a maior contagem (3.11 Log^{10}), o grupo de alimentos que apresentou a maior contagem foi o grupo de alimentos protéicos/produtos cárneos (4.48 Log^{10}). A atividade de água ($a_w=0,98-0,99$) das proteínas é um pouco maior que a atividade de água dos produtos lácteos($a_w=0,93-0,97$) e a temperatura média que esses alimentos foram coletados($25,4^\circ\text{C}$), foi mais elevada que as temperaturas médias dos produtos lácteos($21,8^\circ\text{C}$). Esses fatores favorecem o crescimento do micro-organismo. Segundo Santana e colaboradores (2010), *S.aureus* são capazes de sobreviver e se multiplicar em temperaturas que vão desde 7°C a $47,8^\circ\text{C}$, essa é uma faixa que engloba a temperatura ambiente (25°C) em que a grande maioria dos alimentos ficam expostos, inclusive as proteínas analisadas, após o preparo, essa exposição a essa temperatura torna-se favorável ao desenvolvimento do micro-organismo. A faixa de pH ideal para seu crescimento é entre 7,0 e 7,5 porém toleram e se desenvolvem em uma faixa que vai de 4,2 a 9,3 o que compreende tanto alimentos ácidos como a maioria dos produtos lácteos, quanto básicos como as proteínas. Apesar de conseguirem tolerar baixas atividade de água sendo capazes de crescer em concentrações de até 10% de Cloreto de sódio, o crescimento desse micro-organismos é favorecido em matrizes cuja atividade de água é superior a 0,86 (SANTANA et al., 2010; KADARIYA; SMITH; THAPALIYA, 2014; FEITOSA et al., 2017; OLIVEIRA SILVA, 2018).

As análises provenientes de outras fontes diferentes de alimentos, mostraram maior prevalência de *S.aureus*, entre as amostras provenientes das superfícies, manipuladores, e equipamentos, respectivamente. Esses dados tem relação direta com a contaminação de alimentos, uma vez que há grande influência entre a forma de preparo e a contaminação desses alimentos (BOTELHO, 2017; OLIVEIRA SILVA, 2018). A higiene inadequada de equipamentos e utensílios utilizados e a contaminação ambiental contribui para isso, mas a conduta do manipulador no momento do preparo tem relação direta com a contaminação. *Staphylococcus aureus*, fazem parte da microbiota natural do ser humano estando presentes principalmente nas mucosas nasal, orofaringe e nas mãos (PONATH et al., 2016). A maioria dos alimentos analisados possuem a forma de preparo manual, podendo ser contaminados tanto pelas mãos dos manipuladores quando em contato direto com o alimento, quanto por secreções provenientes de suas mucosas no ato de falar ou espirrar sobre o alimento por exemplo. Essa relação pode ser comprovada pelo resultado presente na Figura 4, onde mostra que a maioria das amostras positivas para *S.aureus*, de origem não alimentar, são provenientes de manipuladores (90%).

A região que apresentou maior prevalência de *S.aureus*, foi a América latina, 28 dos 51 estudos relataram casos de contaminação nessa região, especialmente nos países de clima tropical. As características climáticas dessa região (temperaturas mais elevadas), somadas as condições socioeconômicas (países em desenvolvimento) considerando as implicações que trazem como por exemplo falta de saneamentos básico e os hábitos culturais associados a alimentação (venda de comida em feiras livres a céu aberto), e ao preparo dos alimentos (produção de queijos artesanais como aqueles da Serra da canastra), contribuem para o maior número de casos provenientes dessa região (BORELLI et al., 2006; OLIVEIRA; REZENDE, 2012).

Os valores encontrados a partir do estudo de metaregressão indicam um aumento do número de casos ao longo dos anos e também uma maior prevalência entre os anos 2010 e 2020. O menor número de estudos no período anterior a esse talvez possa ser explicado pela falta de dados disponíveis e até mesmo a questão da subnotificação associada a esse tipo de doença que apresenta sintomas autolimitados, muitas vezes não relatados pelas pessoas

que são acometidas. Informações como qual alimento, a quantidade consumida, onde e como foi preparado são importantes para iniciar estudos que avaliem e investiguem a prevalência desse micro-organismos em alimentos. (FERREIRA, 2017; OLIVEIRA SILVA, 2018). A maioria dos trabalhos com peso relevante para o estudo também são provenientes nesse período, como Aydin e colaboradores (2010) que analisaram a presença de *S.aureus* e suas toxinas em produtos lácteos da região da Turquia. Senger e Bizani (2011), que também analisaram produtos lácteos (queijos minas frescal) produzidos no Sul do Brasil. Porém, o trabalho com maior relevância para o estudo foi publicado por Borelli e colaboradores (2006), esse trabalho traz os resultados para a investigação de *S. aureus* e suas toxinas de maneira qualitativa e quantitativa, em amostras de queijos da região da Serra da Canastra em Minas gerais.

As boas práticas de fabricação de alimentos se faz muito necessária, uma vez que a maioria dos alimentos que possuem características favoráveis ao crescimento de *S.aureus*, serão consumidos após a manipulação e sem ser submetido a nenhum tipo de processamento que reduza ou elimine a contaminação. Além disso antes de serem consumidos esses alimentos ficam expostos por longos períodos em temperaturas favoráveis ao crescimento de *S.aureus* e também a produção de sua enterotoxinas (MULLER, 2011).

As toxinas estafilocócicas são uma grande preocupação pois são as responsáveis por casos de intoxicação alimentar que podem culminar até em morte dependendo da população que atinge (idosos, crianças e imunossuprimidos por exemplo) ou do nível de gravidade da patologia que causam como por exemplo a síndrome do choque tóxico decorrente da intoxicação pela toxina TSST-1 (FERREIRA et al., 2010; FERREIRA, 2017; WU et al., 2018). A produção de toxina é um mecanismo de defesa de *Staphylococcus aureus*, isso explica o fato de conseguirem produzir toxinas termoresistentes mesmo em condições mínimas, como por exemplo em concentrações de até 15% de cloreto de sódio e atividade de água abaixo de 0,83 (PAIVA et al., 2021). As classes de alimentos que apresentaram maior prevalência de toxinas foram os produtos lácteos, proteínas, vegetais e os produtos de padaria. Com exceção dos produtos de padaria, todas as demais classes apresentaram atividade de água superior a 0,86, que é o valor mínimo

para o crescimento de *S.aureus* (CAMPOS FEITOSA et al., 2017),isso sugere uma relação direta entre a atividade de água do alimento e a produção de toxina. Em relação a temperatura em que os alimentos foram coletados, observou-se maior prevalência na temperatura de 25°C, sendo essa a temperatura média registrada na coleta das amostras provenientes de produtos de padaria, comida processada e frutos do mar. A temperatura média em que as proteínas/produtos cárneos foram coletadas foi 25,4°C, um valor bem próximo da temperatura de maior prevalência. Assim, pode-se inferir que os valores de temperatura entre 25° e 25,4°C, também influenciam diretamente na produção de toxinas, isso é facilmente compreendido uma vez que a maioria desses produtos ficam exposto em temperatura ambiente (25°C).

3.5 Conclusão

A partir dos resultados obtidos conclui-se que *Staphylococcus aureus* é uma bactéria capaz de contaminar vários tipos de alimentos. Sua capacidade adaptativa que propicia seu desenvolvimento em vários ambientes e sua presença na microbiota normal de seres humanos são determinantes para explicar o alto índice de prevalência registrado nos estudos a nível mundial. As classes de alimentos que apresentaram o maior número de amostras contaminadas foram produtos lácteos (n= 3218), proteínas/produtos cárneos (n =369), vegetais (n = 101), produtos de padaria(n =75). Os resultados da metaregressão mostraram um aumento da prevalência ao longo dos anos, especialmente na segunda década dos anos 2000 (valor de $p < 0.001$). Para a análise de toxinas, os alimentos que apresentaram o maior número de amostras com toxinas foram: produtos lácteos (n=1353), Proteínas/produtos cárneos (n= 508), Vegetais (n= 183) e produtos de padaria (n= 90). Fatores intrínsecos das amostras como atividade de água e extrínsecos como temperatura em que foram coletados, influenciaram a produção de toxinas. Alimentos com $a_w = 0,93 - 0,99$ e coletados em temperaturas próximas de 25° C favoreceram a produção de toxinas estafilocócicas. De todos os meios que contribuem para a contaminação destacam-se os manipuladores, uma vez que há uma relação direta entre os

níveis dos micro-organismos encontrados a partir das análises dos alimentos e as análises do material biológico dos mesmos. Os resultados desse trabalho permitem identificar os alimentos com maior contaminação por *S.aureus* e as condições que ocorrem as mesmas. Esse é um dado importante devido ao risco que essa bactéria oferece a população principalmente pela ingestão de suas toxinas que são as principais causadoras de surtos associados a esse micro-organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADESIYUN, A.A.; WEBB, L.A.; ROMAIN, H.T. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bulk and composite milk and cattle handlers. **Journal of Food Protection**, v. 61, n. 5, p. 629-632, 1998.

ALMEIDA, P.M.P.; FRANCO, R.M. Avaliação bacteriológica de queijo tipo Minas frescal com pesquisa de patógenos importantes à saúde pública: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp e coliformes fecais. **Revista Higiene Alimentar**, v. 17, n. 111, p. 79-85, 2003.

AHMAD-MANSOUR, N. et al. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. **Toxins** 2021, Vol. 13, Page 677, v. 13, n. 10, p. 677, 23 set. 2021.

ALBUQUERQUE, W. F. DE; HELENA, R.; VIEIRA, F. Isolamento de *Staphylococcus aureus* do gelo , água , bancadas e vendedores de pescado da feira do Mucuripe , Fortaleza , Ceará 1 Isolation of *Staphylococcus aureus* from ice , water , show counters and shrimp vendors at the Mucuripe fish market , Fortaleza. p. 299–303, 2006.

ALELUIA, L.; OLIVEIRA, F. **Revista Baiana de Saúde Pública**. p. 1–4, 2018.

ALHASHIMI, H. M. M.; AHMED, M. M.; MUSTAFA, J. M. Nasal carriage of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* among food handlers in Kerbala city. **Karbala International Journal of Modern Science**, v. 3, n. 2, p. 69–74, 2017.

ALMEIDA DE OLIVEIRA, A. B. et al. Artigo de Revisão. Doenças Transmitidas por alimentos, principais agentes etiológicos e aspectos gerais: Uma revisão. *FoodBorne Diseases, Main Etiologic Agents and general aspects: A review*.v 30;n3 p. 279-285,2010.

ALVES MARINHO, G. et al. Perfil Epidemiológico das Doenças Transmitidas por Alimentos e Seus Fatores Causais na Região da Zona da Mata Sul de Pernambuco. **Journal of Health Sciences**, v. 17, n. 4, p. 238–281, 17 nov. 2015.

ANGENENDT, P. One of the next steps in the development of high-content microarrays comprised the production of Progress in protein and antibody microarray technology REVIEWS. **Reviews • DRUG DISCOVERY TODAY**, v. 10, n. 7, 2005.

ARAÚJO, J.; GALDINO, M.; AMARAL, S. MRSA de origem comunitária. **Residência Pediátrica**, v. 1, n. 2, p. 39–40, 2011.

ARGUDÍN, M. Á.; MENDOZA, M. C.; RODICIO, M. R. Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. **Toxins**, v. 2, n. 7, p. 1751–1773, 2010.

AUGUSTO NERO, L.; BELOTI, V.; DE AGUIAR FERREIRA BARROS, M. Métodos rápidos e automatizados para enumeração de microrganismos

indicadores em leite - utilização no Brasil. **Semina Ciências Agrárias**, v. 21, n. 1, p. 115–126, 2000.

AYDIN, A.; SUDAGIDAN, M.; MURATOGLU, K. Prevalence of staphylococcal enterotoxins, toxin genes and genetic-relatedness of foodborne *Staphylococcus aureus* strains isolated in the Marmara Region of Turkey. **International Journal of Food Microbiology**, v. 148, n. 2, p. 99–106, 2 ago. 2011.

BALABAN, N.; RASOOLY, A. Staphylococcal enterotoxins. **International Journal of Food Microbiology**, v. 61, n. 1, p. 1–10, 1 out. 2000.

BECKER, K.; HEILMANN, C.; PETERS, G. Coagulase-Negative Staphylococci. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 870, 1 out. 2014.

BENKERROUM, N. Staphylococcal enterotoxins and enterotoxin-like toxins with special reference to dairy products: An overview. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 12, p. 1943–1970, 13 ago. 2018.

BENNETT, S. .; WALSH, K. .; GOULD, L. . Foodborne disease outbreaks caused by *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*--United States, 1998-2008. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 57, n. 3, p. 425–433, 1 ago. 2013.

BONAR, E.; MIĘDZOBRODZKI, J.; WLADYKA, B. The Staphylococcal Coagulases. **Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress**, p. 95–102, 1 jan. 2018.

BORELLI, B. M. et al. Enterotoxigenic *Staphylococcus* spp. and other microbial contaminants during production of Canastra cheese, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 4, p. 545–550, 2006.

BORENSTEIN, M. et al. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 8, n. 1, p. 5–18, 1 mar. 2017.

BORGES, M. DE F. et al. Perfil de contaminação por *Staphylococcus* e suas enterotoxinas e monitorização das condições de higiene em uma linha de produção de queijo de coalho. **Ciência Rural**, v. 38, n. 5, p. 1431–1438, 2008.

BOTELHO, C. . CLARISSE VIEIRA BOTELHO *Staphylococcus* coagulase positiva E *Staphylococcus aureus* Resistentes a Antibióticos em cadeia produtiva de carne suína. **Dissertação de Mestrado** 2017.

BRASIL. RDC N° 216_ ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, [1969].

BRASIL. **Contaminantes em alimentos — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/contaminantes>>. Acesso em: 1 nov. 2021a.

BRASIL, M. DA SAÚDE. INSTRUÇÃO NORMATIVA N°60, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2019-ESTABELECE AS LISTAS DE PADRÕES MICROBIOLÓGICOS PARA ALIMENTOS. **Diário Oficial da União**, v. Edição 249, p. 133, 2021b.

CAMPOS FEITOSA, A. et al. Staphylococcus aureus em alimentos. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 4, n. 4, p. 15–31, 3 out. 2017.

CAPACITA, C. D. E. DANIELLE ANDRADE MENDES DA SILVA .Presença *Staphylococcus aureus* nas mãos de Sushimans de um restaurante da cidade de Recife-PE. 2016.

CASTRO, A. et al. Food handlers as potential sources of dissemination of virulent strains of *Staphylococcus aureus* in the community. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, n. 2, p. 153–160, 1 mar. 2016.

CDC. **Painel do Sistema Nacional de Notificação de Surtos (NORS) | CDC**. Disponível em: <<https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/>>. Acesso em: 31 out. 2021.

CHAIBENJAWONG, P.; FOSTER, S. J. Desiccation tolerance in *Staphylococcus aureus*. **Archives of Microbiology** 2010 **193:2**, v. 193, n. 2, p. 125–135, 19 nov. 2010.

CHAIBENJAWONG, P.; FOSTER, S. J. Desiccation tolerance in *Staphylococcus aureus*. **Archives of microbiology**, v. 193, n. 2, p. 125–135, fev. 2011.

CHAVES, T. F. Revisão Teórica Das Técnicas Utilizadas Na Detecção De Enterotoxinas Estafilocócicas. v. 2, p. 1–14, 2012.

CHIANG, Y. . et al. PCR detection of Staphylococcal enterotoxins (SEs) N, O, P, Q, R, U, and survey of SE types in *Staphylococcus aureus* isolates from food-poisoning cases in Taiwan. **International journal of food microbiology**, v. 121, n. 1, p. 66–73, 15 jan. 2008.

CHOPIN, A. et al. ICMSF Methods Studies. XV. Comparison of Four Media and Methods for Enumerating *Staphylococcus aureus* in Powdered Milk. **Journal of Food Protection**, v. 48, n. 1, p. 21–27, 1 jan. 1985.

CIUPESCU, L. M. et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains and evidence for the involvement of non-classical enterotoxin genes in food poisoning outbreaks. **FEMS Microbiology Letters**, v. 365, n. 13, 1 jul. 2018.

COCHRAN, W. G. The Combination of Estimates from Different Experiments. **Biometrics**, v. 10, n. 1, p. 101, mar. 1954.

COOK, E. et al. Measurement of Staphylococcal Enterotoxin B in Serum and Culture Supernatant with a Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Clinical and Vaccine Immunology : CVI**, v. 14, n. 9, p. 1094, set. 2007.

COSTA, G. A.; FERNANDES, B. P. Evaluation of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine meat marketed west in Santa Catarina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, 2018.

COSTA SANTILIANO, F. et al. PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia. Análise comparativa dos métodos de detecção de enterotoxinas estafilocócicas de importância médica e veterinária. [s.d.].

CREMONESI, P. et al. Development of a multiplex PCR assay for the

identification of *Staphylococcus aureus* enterotoxigenic strains isolated from milk and dairy products. **Molecular and cellular probes**, v. 19, n. 5, p. 299–305, out. 2005.

CUNHA NETO, A. DA; SILVA, C. G. M. DA; STAMFORD, T. L. M. *Staphylococcus* enterotoxigênicos em alimentos in natura e processados no estado de Pernambuco, Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 3, p. 263–271, dez. 2002.

CUPÁKOVÁ, Š. et al. Microbiological quality and safety of goat's milk from one farm. **Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis**, v. 60, n. 6, p. 33–38, 19 jul. 2012.

DE BUYSER, M. . et al. Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries. **International journal of food microbiology**, v. 67, n. 1–2, p. 1–17, 20 jul. 2001.

DE MEDEIROS, M. I. M. et al. Epidemiologia molecular aplicada ao monitoramento de estirpes de *staphylococcus aureus* na produção de queijo minas frescal. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 14, n. 1, p. 98–105, 2013.

DENAYER, S. et al. Food-borne outbreak investigation and molecular typing: High diversity of *Staphylococcus aureus* strains and importance of toxin detection. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 1–13, 2017a.

DENAYER, S. et al. Food-Borne Outbreak Investigation and Molecular Typing: High Diversity of *Staphylococcus aureus* Strains and Importance of Toxin Detection. **Toxins**, v. 9, n. 12, p. 407, 20 dez. 2017b.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials revisited. **Contemporary Clinical Trials**, v. 45, p. 139–145, 1 nov. 2015.

DEWEY-MATTIA, D. et al. Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks — United States, 2009–2015. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 67, n. 10, 2019.

DÍAZ-LÓPEZ, A. et al. Prevalence of foodborne pathogens in grilled chicken from street vendors and retail outlets in Reynosa, Tamaulipas, Mexico. **Journal of Food Protection**, v. 74, n. 8, p. 1320–1323, 1 ago. 2011.

ERCOLI, L. et al. Investigation of a *Staphylococcal* Food Poisoning Outbreak from a Chantilly Cream Dessert, in Umbria (Italy). **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, n. 7, p. 407–413, 2017.

EUZÉBY. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 5607–5612, 2020.

FEITOSA, A. C. et al. STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM ALIMENTOS *Staphylococcus aureus* in food *Staphylococcus aureus* em alimentos. v. 04, 2017.

FERREIRA, G. B. et al. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* em queijos tipo "Minas Frescal" comercializados na região do Triângulo Mineiro.. n. 3, p. 575–589, 2010.

FERREIRA, J. DE A. F. Panorama das doenças transmitidas por alimentos no Brasil entre 2000 e 2015. p. 78, 2017.

FERREIRA, M. et al. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares- Revisão de literatura. *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections- literature Review. v. 21, n. 1, p. 32–39, 2015.

FETSCH, A. et al. Staphylococcus aureus food-poisoning outbreak associated with the consumption of ice-cream. **International Journal of Food Microbiology**, v. 187, p. 1–6, 18 set. 2014.

FILIPELLO, V. et al. Investigation and follow-up of a staphylococcal food poisoning outbreak linked to the consumption of traditional hand-crafted alm cheese. **Pathogens**, v. 9, n. 12, p. 1–6, 1 dez. 2020.

FUEYO, J. M.; MENDOZA, M. C.; MARTÍN, M. C. Enterotoxins and toxic shock syndrome toxin in *Staphylococcus aureus* recovered from human nasal carriers and manually handled foods: Epidemiological and genetic findings. **Microbes and Infection**, v. 7, n. 2, p. 187–194, 2005.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. Revisão Sistemática da Literatura: Conceituação, Produção e Publicação. **Logeion: Filosofia da Informação**, v. 6, n. 1, p. 57–73, 15 set. 2019.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014.

GASPAROTTO. Avaliação microbiológica para detecção de *Staphylococcus aureus* em queijos tipo Muçarela. Gasparotto | **Revista Ciência e Saúde Animal**. Disponível em: <<http://revistas.icesp.br/index.php/CSA/article/view/852>>. Acesso em: 2 mar. 2021.

GREIG, J. D. et al. Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 1. Description of the problem, methods, and agents involved. **Journal of food protection**, v. 70, n. 7, p. 1752–1761, 2007.

HENNEKINNE, J.-A.; DE BUYSER, M.-L.; DRAGACCI, S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 4, p. 815–836, 1 jul. 2012a.

HENNEKINNE, J. A.; DE BUYSER, M. L.; DRAGACCI, S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 4, p. 815–836, jul. 2012b.

HENNEKINNE, J. A.; DE BUYSER, M. L.; DRAGACCI, S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation **FEMS Microbiology Reviews**, jul. 2012c.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 4 set. 2003.

HU, Z. Q. et al. Epigallocatechin Gallate Synergistically Enhances the Activity of Carbapenems against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 46, n. 2, p. 558, 2002.

HUONG, B. T. M. et al. Toxigenicity and genetic diversity of *Staphylococcus aureus* isolated from Vietnamese ready-to-eat foods. **Food Control**, v. 21, n. 2, p. 166–171, 1 fev. 2010.

IVANOVA, T. et al. Characteristics of *staphylococcus aureus* isolated from a case of foodborne outbreak in bulgaria. **Macedonian Veterinary Review**, v. 43, n. 2, p. 151–159, 2020.

JANS, C. et al. East and West African milk products are reservoirs for human and livestock-associated *Staphylococcus aureus*. **Food Microbiology**, v. 65, p. 64–73, 2017.

JANŠTOVÁ, B. et al. Safety and quality of farm fresh goat's cheese in the Czech Republic. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 28, n. 1, p. 1–8, 2010a.

JANŠTOVÁ, B. et al. Safety and quality of farm fresh goat's cheese in the Czech Republic. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 28, n. 1, p. 1–8, 2010b.

JONES, T. . et al. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Emerging infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 82–84, 2002.

KADARIYA, J.; SMITH, T. C.; THAPALIYA, D. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health*. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014a.

KADARIYA, J.; SMITH, T. C.; THAPALIYA, D. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health*. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014b.

KHAN, A. . et al. A simple and rapid fluorescence-based immunoassay for the detection of *staphylococcal enterotoxin B*. **Molecular and cellular probes**, v. 17, n. 2–3, p. 125–126, 2003.

KUSUMANINGRUM, H. . et al. Effects of antibacterial dishwashing liquid on foodborne pathogens and competitive microorganisms in kitchen sponges. **Journal of food protection**, v. 65, n. 1, p. 61–65, 2002a.

KUSUMANINGRUM, H. D. et al. Effects of antibacterial dishwashing liquid on foodborne pathogens and competitive microorganisms in kitchen sponges. **Journal of food protection**, v. 65, n. 1, p. 61–65, 2002b.

LAMAITA, H. C. et al. *Staphylococcus sp.* counting and detection of *staphylococcal enterotoxins* and *toxic shock toxin syndrome* from cooled raw milk. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 5, p. 702–709, 2005.

LANGE, C. C. et al. Uso de PCR e sequenciamento do rDNA 16S para identificação de bactérias do gênero *Staphylococcus* isoladas de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 1, p. 36–40, 2011.

LE LOIR, Y.; BARON, F.; GAUTIER, M. *Staphylococcus aureus* and food poisoning. **Genetics and molecular research : GMR**, v. 2, n. 1, p. 63–76, 2003.

LOWY, F. D. Staphylococcus aureus infections. **The New England journal of medicine**, v. 339, n. 8, p. 520–532, 20 ago. 1998.

MACHADO, T. F. et al. Interferência da microbiota autóctone do queijo coalho sobre Staphylococcus coagulase positiva TT - Interference of autochthonous microbiota of curd cheese on Staphylococcus coagulase positive. **Revista Ciência Agronômica**, v. 42, n. 2, p. 337–341, 2011.

MAKITA, K. et al. Risk assessment of staphylococcal poisoning due to consumption of informally-marketed milk and home-made yoghurt in Debre Zeit, Ethiopia. **International Journal of Food Microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 135–141, 2012.

MAMPRIM, A. . Universidade Estadual Paulista-Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia- Pesquisa de genes responsáveis pela produção de enterotoxinas a partir de cepas de Staphylococcus coagulase positiva e negativa isoladas das fossas nasais e mãos de manipuladores. **Dissertação de Mestrado** 2006.

MANFREDI, E. A.; RIVAS, M. Food poisoning outbreak in a kindergarten in the Province of Buenos Aires, Argentina. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 51, n. 4, p. 354–358, 2019.

MARQUES GARCIA, D. Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Faculdade de Veterinária- Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Análise de atividade de água em alimentos armazenados no interior de granjas de integração avícola. **Dissertação de Mestrado**. 2004.

MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. SUPPL. 2, 2010.

MELLMANN, A. et al. Characterization of clonal relatedness among the natural population of Staphylococcus aureus strains by using spa sequence typing and the BURP (based upon repeat patterns) algorithm. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 8, p. 2805–2808, ago. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL. **Boletim epidemiológico-Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília-DF: [s.n.]. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/17/Boletim-epidemiologico-SVS-32.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2021.

MONTEIRO, E. et al. Qualidade microbiológica de carne bovina moída comercializada em supermercados do Distrito Federal, Brasil. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 12, n. 4, p. 520–530, 2018.

MOREIRA, I.; LARISSA, L.; SILVA, C. Artigo Ocorrência de Staphylococcus aureus em Queijos Minas Padrão Comercializados no Município de Vitória da Conquista - Bahia Staphylococcus aureus occurrence in Minas Standard Cheese Marketed in the municipality of Vitoria da Conquista in Bahia. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 13, n. 43, p. 819–827, 2019.

MOUSAVI KHANEGHAH, A.; SANT'ANA, A. S. Systematic review and meta-analysis: Applications in food science, challenges, and perspectives. **Food Research International**, v. 134, n. April, p. 109245, 2020.

MULLER, M. I. BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE ALIMENTOS COM MERENDEIRAS. 2011.

NORMANNO, G. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. **International Journal of Food Microbiology**, v. 117, n. 2, p. 219–222, 30 jun. 2007.

OLIVEIRA, A. G. . et al. CASE STUDY Condições higiênic-sanitárias e perfil da comunidade microbiana de utensílios e mesas higienizadas de um serviço de alimentação localizado no Rio de Janeiro Hygienic-sanitary conditions and microbial community profile of tables and tableware o. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. 2018097, 2019.

OLIVEIRA, F. E. M. DE. Presencia de *Staphylococcus aureus* en alimentos y manipuladores de restaurantes escolares del sur del departamento del Tolima. **Ibagué : Universidad del Tolima**, 2017, 2017. Disponível em: <<http://repository.ut.edu.co/handle/001/2682>>. Acesso em: 19 jan. 2021.

OLIVEIRA, N. M. C. DE et al. Análise microbiológica de *Staphylococcus aureus* na feira da Panair, Manaus - AM. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 47876–47885, 2020.

OLIVEIRA, J. .; REZENDE, C. S. . Universidade Federal de Goiás- Escola de Vetrinária e Zootecnia- Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. Surtos Alimentares de origem bacteriana.Uma revisão.**Dissertação de Mestrado** 2012.

OLIVEIRA SILVA, G. Universidade Federal de Minas Gerais-Escola de Veterinária- Colegiado do Curso de Pós Graduação. Viabilidade de *Staphylococcus aureus* (FRI361 e N315) e modulação da expressão de suas toxinas (SEC e TSST-1) em queijo tipo frescal adicionado de *Lactobacillus*.**Dissertação de Mestrado**. 2018.

OPAS. Dia Mundial da Segurança dos Alimentos 2021: PANAFTOSA impulsa a cooperação técnica da segurança dos alimentos para países da região das Américas - OPAS/OMS | **Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/7-6-2021-dia-mundial-da-seguranca-dos-alimentos-2021-panaftosa-impulsa-cooperacao-tecnica>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

PAIVA, W. DE S. et al. *Staphylococcus aureus*: a threat to food safety. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e372101422186, 6 nov. 2021.

PASSOS, A. D. COMERCIALIZADOS NAS CIDADES DE ARAPONGAS E LONDRINA – PR Microbiological analysis of “ Minas frescal ” cheese commercialized in Arapongas and Londrina – PR. **Rev. Inst. Latic. “Cândido Tostes”**, p. 48–54, 2009.

PEIXOTO BASTOS, C. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. 2013.

PEREIRA, M. . Universidade Federal do Rio Grande do Sul. **Acta Botanica Brasilica**, v. 10, n. 2, p. 421–425, 1996.

PEREIRA, M. L. et al. Staphylococcal food poisoning from cream-filled cake in a metropolitan area of south-eastern Brazil. **Revista de saúde pública**, v. 28, n. 6, p. 406–409, 1994.

PETRÓCZKI, F. M. et al. Occurrence and Characteristics of *Staphylococcus aureus* in a Hungarian Dairy Farm during a Control Program. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 104, 21 jan. 2021.

PIGOTT, D. C. Foodborne Illness. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 475–497, 1 maio 2008a.

PIGOTT, D. C. Enfermedades asociadas a los alimentos. **Revista chilena de infectología**, v. 25, n. 5, p. 395–397, out. 2008b.

PONATH, F. S. et al. Avaliação da higienização das mãos de manipuladores de alimentos do Município de Ji-Paraná, Estado de Rondônia, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 63–69, mar. 2016.

PRADO, R. R. et al. Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia *Staphylococcus* spp.: importantes riscos à saúde pública. n. 9, p. 363–368, 2015.

RIERA, R.; MENDES DE ABREU, M.; MESQUITA CICONELLI, R. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia Systematic Review and Meta-analyses Rheumatology. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 1, p. 8–11, 2006.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Meta-Analysis: a Practical Guide. **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, p. 436–47, 2010.

RUBINA, A. Y. et al. Quantitative immunoassay of biotoxins on hydrogel-based protein microchips. **Analytical biochemistry**, v. 340, n. 2, p. 317–329, 15 maio 2005.

SABIONI, J. G.; HIROOKA, E. Y.; SOUZA, M. DE L. R. DE. Intoxicação alimentar por queijo Minas contaminado com *Staphylococcus aureus*. **Revista de Saúde Pública**, v. 22, n. 5, p. 458–461, 1988.

SAEED, B. Q.; OSAILI, T. M.; TAHA, S. Foodborne diseases risk factors associated with food safety knowledge and practices of women in Sharjah-United Arab Emirate. **Food Control**, v. 125, p. 108024, 1 jul. 2021.

SANTANA, E. H. W. DE et al. Estafilococos Em Alimentos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 77, n. 3, p. 545–554, 2010.

SANTOS, S. C. G. DOS et al. Epidemiologia molecular de *Staphylococcus aureus* no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos|pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras / Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Brazil: high frequency of international epidemic|pandemic clones, CA-MRSA and perspectives. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 35734–35751, 7 abr. 2021.

SANTOS, E.; CUNHA, M. Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millenium*, 44 (janeiro/junho). p. 85–98, 2013.

SCHER, D. D. et al. Ocorrência de *Escherichia coli* e *Staphylococcus* sp. em

queijos do tipo minas frescal comercializados em feiras livres e supermercados no oeste do Paraná. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 9, n. 4, p. 105, 2018.

SCHERRER, D. et al. Phenotypic and genotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from raw bulk-tank milk samples of goats and sheep. **Veterinary microbiology**, v. 101, n. 2, p. 101–107, 21 jun. 2004.

SCOTT, E.; BLOOMFIELD, S. F. The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. **The Journal of applied bacteriology**, v. 68, n. 3, p. 271–278, 1990a.

SCOTT, S.; BLOOMFIELD, S. . The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. **The Journal of applied bacteriology**, v. 68, n. 3, p. 271–278, 1990b.

SENGER, A. E. .; BIZANI, D. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* em queijo minas frescal produzido de forma artesanal e industrial, comercializado na cidade de Canoas/RS, Brasil. **Revista de Ciências Ambientais**, v. 5, n. 2, p. 25–42, 2011.

SIGNORI PEREIRA, K. Identificação e verificação do potencial enterotoxigenico de *Staphylococcus spp.coagulase negativa* isolados a partir de salames brasileiros industrializados e avaliação da qualidade microbiologica do produto. **Tese de Doutorado**. 11 dez. 2006.

SILVA DE MELO, E. et al. Doenças transmitidas por alimentos e principais agentes bacterianos envolvidos em surtos no Brasil: revisão. p. 1–9, 2018.

SILVA LUZ, I. DA. Caracterização molecular das toxinas em *Staphylococcus aureus* Isolados de leite e queijo de coalho em municípios da região Agreste de Pernambuco. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2008.

SINA H et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from street foods: Toxin profile and prevalence of antibiotic resistance. **J. Appl. Biosci. Journal of Applied Biosciences**, v. 46, p. 3133–3143, 2011.

SOSPEDRA, I.; MAÑES, J.; SORIANO, J. M. Report of toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) from *Staphylococcus aureus* isolated in food handlers and surfaces from foodservice establishments. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 80, p. 288–290, 2012.

SPANU, V. et al. Virulence factors and genetic variability of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw sheep's milk cheese. **International journal of food microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 53–57, 1 fev. 2012.

Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos - DTA | Secretaria Municipal da Saúde | **Prefeitura da Cidade de São Paulo**. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=244330>. Acesso em: 31 out. 2021.

SUZUKI, Y. et al. A novel staphylococcal enterotoxin SE02 involved in a staphylococcal food poisoning outbreak that occurred in Tokyo in 2004. **Food Microbiology**, v. 92, p. 103588, 1 dez. 2020.

TSUTSUURA, S.; SHIMAMURA, Y.; MURATA, M. Temperature dependence of

- the production of staphylococcal enterotoxin a by *Staphylococcus aureus*. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 77, n. 1, p. 30–37, 2013.
- VASCONCELOS, N. G.; DE, M.; RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA, L. Staphylococcal enterotoxins: Molecular aspects and detection methods. **Journal of Public Health and Epidemiology**, v. 2, n. 3, p. 29–42, 2010.
- VIEIRA, M. A. M. Ilhas de patogenicidade. **Mundo saúde (Impr.)**, v. 33, n. 4, p. 406–414, 2009.
- WU, S. et al. *Staphylococcus aureus* isolated from retail meat and meat products in China: Incidence, antibiotic resistance and genetic diversity. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. NOV, p. 2767, 15 nov. 2018.
- XING, X. et al. Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goat milk powder processing plants. **Food Control**, v. 59, p. 644–650, 2016.
- WATERS, ANDREW & CONTENTE, TANIA & BUCHHAGEN, J. & LIU, CINDY & WATSON, L. & PEARCE, K. & FOSTER, JEFFREY & BOWERS, JOLENE & DRIEBE, ELIZABETH & ENGELHALER, DAVID & KEIM, P.S. & PRICE, LANCE. (2011). Multidrug-resistant *S. aureus* in US meat and poultry. **Clin Infect Dis.** 52. 1-4.
- 3M. **3M™ Petrifilm™ Staph Express Count Plate | 3M United States.**
Disponível em: <https://www.3m.com/3M/en_US/p/d/b00013950/>. Acesso em: 24 nov. 2021.