

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

THAYSSA RAQUEL MARQUES ROCHA

**INFECÇÕES POR *Rhizobium radiobacter* E O RISCO ASSOCIADO EM POPULAÇÃO
IMUNOCOMPROMETIDA EXPOSTAS ÀS PARTÍCULAS DE SOLO.**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina, sob a orientação da Prof.^a MSc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA

2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à Deus e sua infinita bondade para comigo.

Aos meus pais Emir e Cláudia, por todos os esforços frente as dificuldades da jornada da graduação a fim de que eu pudesse chegar até o fim.

Ao meu irmão “Emirzinho”, por estar ao meu lado e por ser um dos meus grandes incentivadores.

Ao meu namorado Luís Otávio, por ser meu abrigo nos dias tempestuosos, ser minha alegria nos dias de conquistas e em me incentivar todos os dias incansavelmente.

Aos meus colegas de graduação que fizeram os dias letivos mais divertidos.

Aos professores Aline Pic-Taylor, Sílvia Dias, Luiz Eduardo Blum, Lorena Albernaz, Luiz Simeoni, Marília Barros e Marileuza Chiarello, pelos ensinamentos transmitidos e por contribuírem com distinção na minha formação acadêmica e pessoal.

Aos professores Maria Creuza Barros, Paulo Queiroz, Milton De Paula Júnior e Kelly Simi, pelo acolhimento, por minha formação profissional e por nutrirem meu amor pela ciências da saúde.

Ao coorientador Cyrino Filho, pelo incentivo ao tema e aperfeiçoamento deste trabalho.

À orientadora Fabíola Castro, a qual eu admiro por sua competência profissional, agradeço por incentivo ao tema deste trabalho, pela dedicação em sua orientação e pelo reconhecimento e oportunidade de crescimento profissional.

Por fim: Agradeço a mim por toda força e perseverança.

Infecções por *Rhizobium radiobacter* e o risco associado em população imunocomprometida expostas às partículas de solo.

Thayssa Raquel Marques Rocha¹

Fabiola Fernandes dos Santos Castro²

Resumo

A *Rhizobium radiobacter* (*R. radiobacter*) (sinônimo *Agrobacterium radiobacter*) é uma bactéria bacilar Gram-negativo que integra ao gênero *Rhizobium* (anteriormente *Agrobacterium*), o qual é muito conhecido por causar tumorações em plantas e pelo uso agronômico para obtenção de plantas transgênicas. O gênero *Rhizobium* está presente no solo e nas tumorações das plantas infectadas, de onde metabolizam matéria orgânica. *R. radiobacter*, apesar de ser uma bactéria de solo, não é uma espécie com capacidade fitopatogênica, no entanto tem sido descrita na literatura como microrganismo oportunista capaz de causar colonizar humanos. As bacteremias e infecções causadas por *R. radiobacter* estão frequentemente associadas a uso de dispositivos protéticos e outros dispositivos médicos plásticos em pacientes nosocomiais e em pessoas com a imunidade comprometida, sendo a população imunocomprometida expostas às partículas de solo contaminadas um grupo de risco maior para a bacteremias e outras infecções por este patógeno.

Palavras chave: *Agrobacterium radiobacter*, *Rhizobium radiobacter*, bacteremia, imunocomprometidos, infecção bacteriana, microbiologia, partículas de solo contaminadas.

***Rhizobium radiobacter* infections and the associated risk in immunocompromised population exposed to the soil particles.**

Abstract

Rhizobium radiobacter (*R. radiobacter*) (synonym *Agrobacterium radiobacter*) is a Gram-negative bacillary bacterium that belongs to the genus *Rhizobium* (previously *Agrobacterium*), which is known by causing tumors in plants and by the agronomic use to obtain transgenic plants. The genus *Rhizobium* is present in the soil and in the tumors of infected plants, from metabolizes organic matter. Although *R. radiobacter* is a soil bacterium, and it isn't a phytopathogenic species, however it has been described in the literature as an opportunistic microorganism able to colonize humans. Bacteremia and infections caused by *R. radiobacter* are frequently associated with the use of prosthetic devices and other plastics medical devices in nosocomial patients and in people with compromised immunity, where the population immunocompromised exposed to contaminated soil particles as a higher risk group for bacteremias and other infections by this pathogen.

Keywords: *Agrobacterium radiobacter*, *Rhizobium radiobacter*, bacteremia, immunocompromised, bacterial infection, microbiology, contaminated soil particles.

¹ Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

² Docente Msc. do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

1. Introdução

Rhizobium radiobacter (*R. radiobacter*) é uma bactéria pouco conhecida clinicamente, ainda que causadora de bacteremias e infecções diversas (EDMOND *et al.*, 1993). Trata-se de um bacilo Gram negativo, saprofítico e de ambiente, mas que em condições atípicas e oportunas coloniza e infecta o homem (BARKER *et al.*, 2016).

O gênero *Rhizobium*, o qual a *R. radiobacter* integra, é composto por espécies majoritariamente habitante do solo e fitopatogênicas com potencial oncogênico. Essas espécies fitopatogênicas têm capacidade de induzir tumorações conhecidas como “galha da coroa” e “raiz em cabeleira”, por transferências de genes através do plasmídeo conjugativo *Tumor-inducing* (Ti), indutor de tumorações (EDMOND *et al.*, 1993) e *Root-inducing* (Ri), indutor de formação de raiz, respectivamente (ANDRADE *et al.*, 2003). A *R. radiobacter*, por sua vez, não possui o plasmídeo *inducing* virulento, logo, não tem capacidade de infectar vegetais, mas tem recebido maior atenção na microbiologia clínica por ter a capacidade de colonizar e infectar humanos imunocomprometidos como microrganismo oportunista por mecanismo ainda não estabelecidos (AUJOULAT *et al.*, 2011).

As infecções em vegetais acontecem pela inoculação de uma ou mais espécie de *R. tumefaciens*, *R. rubi*, *R. rhizogenes*, *R. vitis*, *R. larrymoonrei* e/ou *R. radiobacter* através de uma lesão (EDMOND *et al.*, 1993), enquanto que em humanos o microrganismo *R. radiobacter* sozinho faz patogenia e está fortemente associado a dispositivos médicos como catéteres e próteses (BARLAM; KASPER, 2018). No entanto, as espécies *R. tumefaciens* e *R. radiobacter* são fenotipicamente iguais com apenas a presença do plasmídeo Ti e alvo de infecção como diferenciadores (GRUSZECKI *et al.*, 2002).

A primeira descrição da *R. radiobacter* aconteceu em 1907 por Smith e Townsend, que descreveram suas características morfológicas e fisiológicas (SMITH; TOWNSEND, 1907). Em 1942, Conn propôs classificar a dada bactéria para o gênero *Agrobacterium*, da família *Rhizobiaceae*, e comparou suas similaridades as bactérias do gênero *Rhizobium* (CONN, 1942). Antanho, até o ano de 2001, estas cepas de *Rhizobium* foram tratadas como pertencentes ao gênero *Agrobacterium*. Em 2001, Young *et al.* considerou análises acuradas de diversos pesquisadores sobre características de agrobactérias que sugeriam sua reclassificação dada sua proximidade com espécies de rizóbios e comprovou em seu estudo a validade estas pesquisas. Young *et al.* formulou a nova reclassificação taxonômica de espécies de *Agrobacterium* para o gênero *Rhizobium* que logo foi estabelecida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e bem aceita por pesquisadores pósteros (YOUNG *et al.*, 2001).

O primeiro isolamento de infecção por *R. radiobacter* foi descrito por Plotkin (1980), e confirmado pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), no Estados Unidos, a partir da prótese valvar aórtica de um paciente com endocardite infecciosa (PLOTKIN, 1980; GRUSZECKI *et al.*, 2002). Porém, em 1967, Lautrop já havia relatado a presença da *R. radiobacter* mútua à outras bactérias em amostras biológicas de pacientes, mas não havia associado como uma bactéria com potencial infeccioso (GRUSZECKI *et al.*, 2002). Posteriormente, relatos de bacteremia e infecções diversas por *Rhizobium* foram surgindo em pacientes por todo o globo (AUJOULAT *et al.*, 2011).

Por causa da atividade de transferência de genes do plasmídeo *inducing* dos *Rhizobium*, a bactéria *Rhizobium*, em especial *R. tumefaciens*, têm grande importância para a agronomia quanto ao aprimoramento de organismos vegetais (BESPALHOK *et al.*, 2009; HANDEL *et al.*, 1997; ANDRADE *et al.*, 2003). A transferência de genes de interesse por meio do plasmídeo *inducing* modificado é amplamente conhecido como um método indireto para obtenção de plantas transgênicas (BESPALHOK *et al.*, 2009). No agronegócio é muito empregado para alcançar, por exemplo, resistências a herbicidas, a ações de insetos ou a intemperes em plantações transgênicas ou geneticamente modificadas ornamentais, frutíferas e florestais de Angiospermas dicotiledônias, Angiospermas monocotiledôneas e Gimnospermas (KLEBA, 1998; ANDRADE *et al.*, 2003; MONQUERO, 2005; BESPALHOK *et al.*, 2009; SOUSA, 2015; NGUYEN, *et al.*, 2017). Além disto, o emprego desta modalidade de transgenia é comum no Brasil por ser pouco custoso e pelo *Rhizobium* ter afinidade por solos de climas amenos e de baixa umidade como as regiões do Centro-oeste, Nordeste e partes do Sudeste do Brasil, pois seu crescimento bacteriano ocorre em temperaturas de 25 a 28 °C e índice pluviométrico baixo (ANDRADE *et al.*, 2003).

Contudo, estudos, por vezes, fazem referências a bacteremias e infecções em pacientes imunocomprometidos não-nosocomiais por *Rhizobium radiobacter* após contato com o solo, contato com partículas de terra ou atividades externas (NAMDARI *et al.*, 2003; MOREAU-GAUDRY *et al.*, 2012; BARKER *et al.*, 2016).

Assim, este trabalho de conclusão de curso objetiva relacionar relatos de casos de bacteremias e infecções por *Rhizobium radiobacter* e identificar os riscos associados, além de associar os riscos de exposição da população às partículas de solo contendo *R. radiobacter*, especialmente as população imunocomprometida.

2. Metodologia

Este trabalho de conclusão de curso se refere a uma revisão narrativa da literatura. Cordeiro *et al.* (2007, p. 429-430) descreve a revisão narrativa como “uma temática mais

aberta”, não necessitando de uma questão específica bem definida, sem norma rígida para sua produção e com viés de seleção, visto que permite o autor selecionar as literaturas que fornecem as informações desejadas.

Foram utilizados os termos “*Agrobacterium*”, “*Rhizobium*”, “*Agrobacterium radiobacter*”, “*Rhizobium radiobacter*”, “pathogenicity”, “infections”, “bacteremia” e o operador booleano “and” como pesquisa nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO.

Por ter literatura limitada, foram selecionados todos os textos disponíveis em inglês, espanhol e português nas bases de dados supracitadas envolvendo o agente *Rhizobium radiobacter* em seres humanos, para ser feito um estudo estruturado e com mais informações relevantes para esta narrativa. Para a construção e análise dos relatos de casos foram selecionados textos com até 5 anos de publicação.

3. Desenvolvimento

3.1. *Rhizobium radiobacter*

A *Rhizobium radiobacter* (*R. radiobacter*) é pertencente ao gênero *Rhizobium*, da família *Rhizobiaceae* (ORMEÑO-ORRILLO *et al.*, 2015).

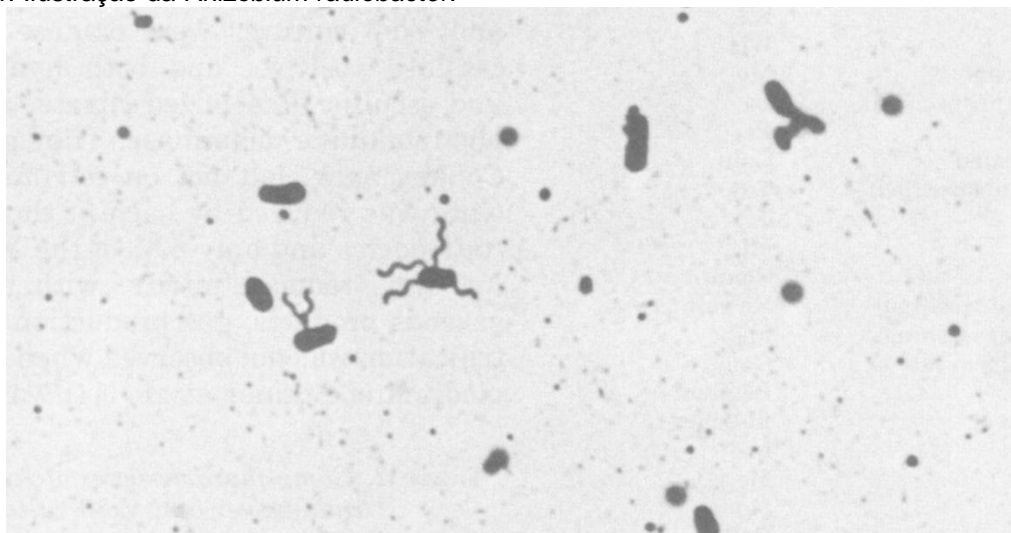
Etimologicamente, *Rhizobium* vem do grego antigo que significa “aquilo que vive na raiz”, termo que convém por se tratar de um gênero de bactérias que ordinariamente são encontradas no solo e nas raízes de vegetais. Nestes, faz relação ecológica de saprotrofia, consumindo matéria orgânica disponível, e simbiose, fornecendo compostos nitrogenados a partir do consumo do nitrogênio do solo (YOUNG *et al.*, 2001; ORMEÑO-ORRILLO *et al.*, 2001).

R. radiobacter são pequenos bacilos Gram-negativo, não formadores de esporos e motís por flagelos peritríquios (Figura 1). São aeróbicos e no processo respiratório utiliza o oxigênio como aceptor final de elétrons, porém podem apresentar mecanismo de anaerobiose por fixação biológica de nitrogênio na presença de nitrato (RILEY; WEAVER, 1977; YOUNG *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2003). No semeio em meio de cultura extrato de levedura-manitol-Ágar (YMA) as culturas crescidas de *R. radiobacter* apresentam-se de cor branca ou bege opacas, circulares, convexas e mucilaginosas (YOUNG *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2003), semeio em meio de cultura Ágar Mac-Conkey crescem colônias translúcidas não fermentadoras de lactose e semeio em meio de cultura Ágar Sangue as colônias crescidas são brancas translúcidas e não hemolíticas (Figura 2) (TIWARI; BERIHA, 2015).

Provas bioquímicas de colônias cultivadas de *R. radiobacter* determinaram algumas características fisiológicas como: fermentação de carboidrato variável, oxidase positivo, catalase positivo, urease positivo, fenilalanina deaminase positivo, redução de nitrato positivo,

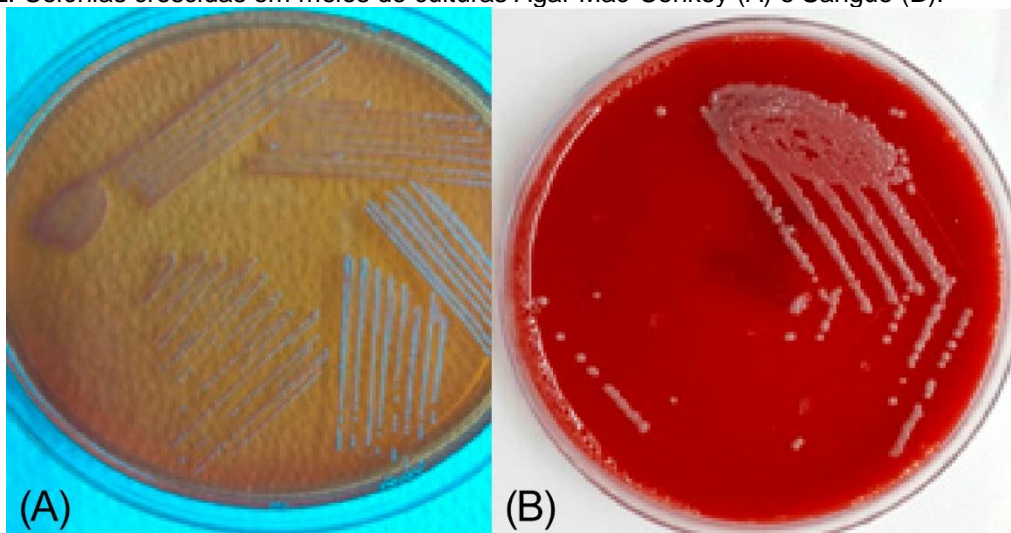
e produtor de 3-cetolactose. A Tabela 1 aponta características fisiológicas identificadas de colônia de *R. radiobacter* obtida da coleção de culturas do *The American Type Culture Collection*, no Estados Unidos, e colônias obtidas de pacientes acondicionadas no *Special Bacteriology Section (SBS)* do *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*, também nos Estados Unidos (RILEY; WEAVER, 1977).

Figura 1: Ilustração da *Rhizobium radiobacter*.



Fonte: Adaptado de Riley e Weaver (1977).

Figura 2: Colônias crescidas em meios de culturas Ágar Mac-Conkey (A) e Sangue (B).



Fonte: Adaptado de Tiwari e Beriha (2015).

Microrganismos do gênero *Rhizobium*, anteriormente o gênero *Agrobacterium*, tem grande importância para a ciência moderna por possuírem capacidade de induzir alterações genéticas de autoproliferação das plantas infectadas, que levou o progresso das ciências agrônomicas no desenvolvimento de técnicas de aprimoramento de vegetais e o desenvolvimento de estudos de elucidação da neoplasia animal (ANDRADE *et al.*, 2003).

Porém, longe do comum, e não relacionado ao processo de neoplasia, a espécie *R. radiobacter* tem causado bacteremias e infecções consideráveis em humanos. O CDC enquadrou a *R. radiobacter* como pertencente ao *Group Vd-3* (BRUCKNER *et al.*, 1999; GRUSZECKI *et al.*, 2002).

Tabela 1: Características fisiológicas da *Rhizobium radiobacter*.

Teste	Resultado do teste
Catalase	+
Oxidase	+
3-cetolactose	+
Fermentação de carboidrato:	
Glucose	+
Manitol	+
Lactose	+
Maltose	+
Dulcitol	-
Inulina	-
Dextrina	-
Amido	-
Celulose	-
Aminoácidos:	
Arginina	-
Lisina	-
Ornitina	-
Citrato	-
Redução de nitrato	+
Indol	-
Urease	+
Hidrólise de Esculina	+
Hidrólise de Gelatina	-
Fenilalanina desaminase	+
Motilidade	+

Fonte: Adaptado de Riley e Weaver (1977) e BacDive (2019).

3.2. Alteração da nomenclatura

A família *Rhizobiaceae* compreende bactérias conhecidas por serem fixadoras de nitrogênio e por sua capacidade de nodulação em relações simbióticas. Diversas vezes a família sofreu alterações em sua taxonomia até a classificação atual. As bactérias registradas para a família *Rhizobiaceae* contam com as espécies do gênero *Rhizobium* e *Sinorhizobium* (YOUNG *et al.*, 2001).

A primeira descrição foi feita por Smith e Townsend (1907), que identificou uma bactéria como causadora da galha, após inoculá-la propositalmente em amostras vegetais e obter 100% das amostras de plantas inoculadas doentes. A bactéria era *Rhizobium* spp. Causadora de tumorações, que foi nomeada por Smith e Townsend como *Bacterium tumefaciens* (SMITH; TOWNSEND, 1907). Conn (1942) em seu estudo sobre o gênero *Alcaligenes* analisou as características das bactérias de solo causadoras das neoplasias da

galha e cabeleira e propôs a reclassificação destas para o gênero *Agrobacterium* (CONN, 1942). Por muito tempo o gênero *Agrobacterium* foi integrante da família *Rhizobiaceae* (YOUNG *et al.*, 2001). A classificação inicial proposta quanto ao gênero, baseada na fitopatogenicidade, capacidade de um dado microrganismo em causar doença em plantas, era considerada duvidosa (YOUNG *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2003) e sua semelhança fenotípica com os rizóbios, os *Rhizobium* spp., levou Graham (1964, p. 515), Heberlein *et al.* (1967, p. 116-123), De Ley (1968, p. 80-81) sugerirem uma possível incorporação das espécies *Agrobacterium* para o gênero *Rhizobium* (YOUNG *et al.*, 2001).

A taxonomia original para *Agrobacterium* foi baseada na sua fitopatogenicidade, como classificação e distinção das espécies no gênero: as cepas capazes de formar tumorações eram chamadas *A. tumefaciens* e as cepas capazes de desenvolver pelos nas raízes das plantas eram chamadas de *A. rhizogenes* (SMITH; TOWNSEND, 1907; RICKER *et al.*, 1930). Algumas agrobactérias isoladas pareciam ter maior afinidade por videiras e algumas outras por rubus, estas eram referidas respectivamente como *A. vitis* (HILDEBRAND, 1940) e *A. rubi* (OPHEL; KERR, 1990). E, diferentemente destas cepas, alguns isolados de *A. tumefaciens* não apresentavam sintomas de fitopatogenia, *A. radiobacter* (HOLMES; ROBERTS, 1981; DE LAJUDIE *et al.*, 1994). Contudo, essa taxonomia era inconsistente por se fundamentar na patogenicidade sendo que a virulência, a capacidade de molesta, do gênero *Agrobacterium* era originada pela transferência de genes do seu plasmídeo conjugativo para o vegetal; e, como se sabe, estes plasmídeos bacterianos podem ser trocados, perdidos ou adquiridos, logo surgiu a proposição de reclassificação do gênero *Agrobacterium* segundo outras características (ANDRADE *et al.*, 2003).

Análises das características fenotípicas, bioquímicas, fisiológicas e genéticas, determinaram três grupos distintos de *Agrobacterium* que corresponderiam aos biovars 1, 2 e 3 (YOUNG *et al.*, 2001). Biovar, segundo Lapage (1992, p. Apêndice 10), se refere a microrganismos semelhantes tratadas como um grupo distinto com base em suas propriedades bioquímicas ou fisiológicas. Na divisão de biovars: as cepas de *Agrobacterium tumefaciens* e *Agrobacterium radiobacter*, geneticamente semelhantes e fenotipicamente indistinguíveis, correspondem ao biovar 1, têm alta capacidade de adaptação em diferentes tipos de solos; cepas de *Agrobacterium rhizogenes* corresponde ao biovar 2, são mais sensíveis às condições do solo; a *Agrobacterium vitis* corresponde ao biovar 3, que são restritas à infecção em videiras; e as cepas *Agrobacterium rubi* não pertencente a um biovar específico. Estas espécies de *Agrobacterium* estariam filogeneticamente muito próximas das espécies *Rhizobium* spp. do que se acreditava anteriormente (YOUNG *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2003).

A incorporação apoiada por diversos cientistas foi comprovada por Young *et al.* (2001) em seu estudo da análise do gene 16S rDNA considerando também informações descritas por outros autores de relevância concreta dos gêneros que compunham a família *Rhizobiaceae*. Farrand *et al.* (2003) mostrou sua desaprovação ao proposto de Young *et al.* (2001), mas seu estudo foi contestado por Young *et al.* (2003) com embasamento científico enfático. A nova reestruturação da família foi estabelecida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) *taxonomy database*, na Inglaterra, que para mais considerou a sinonímia entre *Agrobacterium* e *Rhizobium* (SAYERS *et al.*, 2008).

3.3. Plasmídeo *Tumor-inducing*, *Root-inducing* e a fitopatogenia

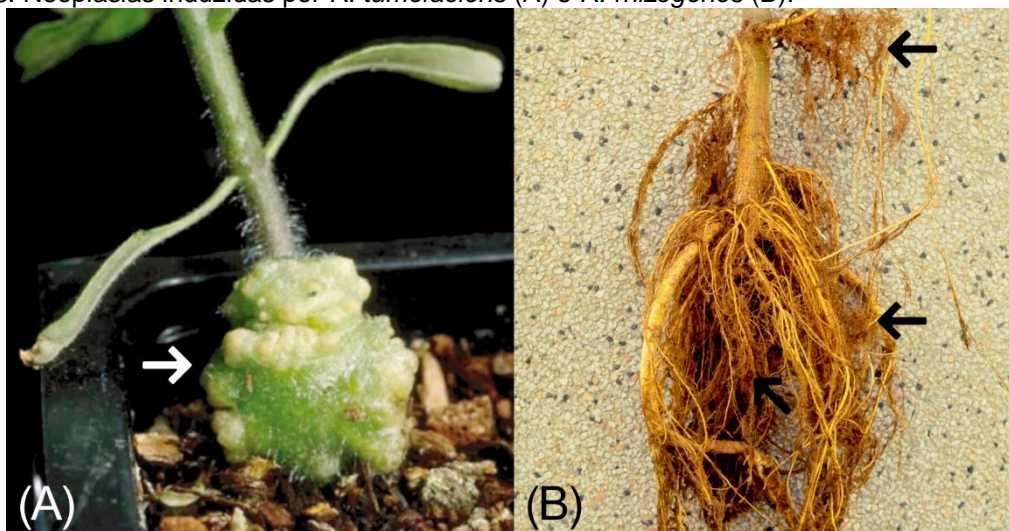
Quase todas as cepas de *Rhizobium* são fitopatogênicas, com exceção da *R. radiobacter* que não apresenta capacidade de causar doenças em plantas. As cepas *R. tumefaciens* e *R. rhizogenes* permaneceram com a nomenclatura dada pelas suas capacidade “tumorgênica” e “rizogênica”, assim como *R. vitis* e *R. rubi* (YOUNG *et al.*, 2001).

Rhizobium spp. tem inclinação para induzir alterações genéticas em plantas quando as contaminam (YOUNG *et al.*, 2001; GELVIN, 2009) causando neoplasias de “galha da coroa” na junção da raiz com o caule, “galha da cana” na gema axial e “raiz em cabeleira” na raiz (Figura 3) (GELVIN, 2009). Andrade (2003, p.467-473) e Gelvin (2009, p. 1665) descreveram o processo de infecção e doença. Na infecção, *Rhizobium* spp. aflige a planta através de feridas no tecido vegetal e transfere seus genes plasmidiais responsável pelo adoecimento da planta e obtém gradativamente benefícios orgânicos do metabolismo vegetal (GELVIN, 2009).

A doença de tumorações em plantas é conhecida desde o descrito experimental de Smith e Townsend (1907) (SMITH; TOWNSEND, 1907; ROMEIRO *et al*, 2007). Depois, outros pesquisadores se dedicaram ao estudo desta fitopatogenia e sua causa (ANDRADE *et al.*, 2003; ROMEIRO *et al*, 2007). Link e Eggers (1941) relacionaram a presença do tumor com a produção anômala de hormônios, hipotetizando que a bactéria aguçava os hormônios naturais da planta e que estes eram responsáveis pela tumoração. White e Braun (1942) observaram o crescimento do tumor mesmo na ausência de hormônios e hipotetizaram que a bactéria teria um “princípio de indução de tumor” e seria a única fonte da doença. Petit *et al.* (1970) observou quantidade significativa de opinas, aminoácidos específicos, somente em plantas doentes e que essas opinas poderiam ser passadas da bactéria para a planta por DNA, assim, evidenciando uma característica genética própria das espécies de bactérias indutoras de tumor. Análises de Kerr (1969) identificaram capacidade de transferência do gene de virulência entre cepas virulentas e não-virulentas também foi uma prova da característica

genética da bactéria. Mas, foi Chilton *et al.* (1977) que verificou a existência de um tipo de plasmídeo específico que poderia ser o “princípio de indução de tumor”, visto que somente as bactérias isoladas com este plasmídeo induziam o tumor e produziam opinas nas plantas (ROMEIRO *et al.*, 2007).

Figura 3: Neoplasias induzidas por *R. tumefaciens* (A) e *R. rhizogenes* (B).



Legenda: Em (A) a seta mostra a tumoração massiva da coroa de uma muda de tomateiro por *R. tumefaciens* e em (B) as setas mostram quantidade aumentada de pequenas e finas raízes, como fios de cabelo emaranhado, por *R. rhizogenes*.

Fonte: Adaptado de Jamison (2001) e Brown JR. (2008).

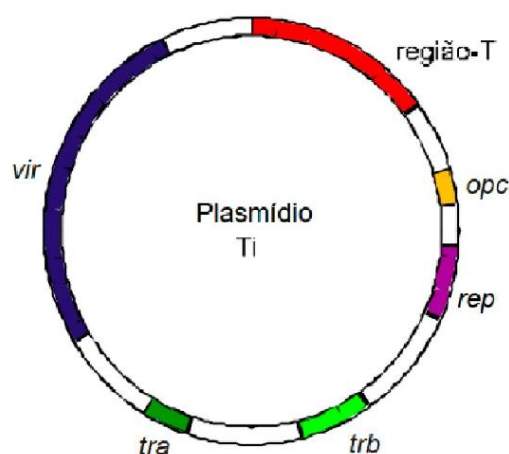
O plasmídeo indutor de tumor tem conteúdo genético variável para a fitopatogenia expressada. Para as doenças da galha da coroa e galha da cana o plasmídeo contendo genes para nodulações é o plasmídeo *Tumor-inducing* (Ti), enquanto para a doença da raiz em cabeleira o plasmídeo *Root-inducing* (Ri) contém os genes para proliferação de raízes (GELVIN, 2009). O plasmídeo comporta genes que codificam para funções transferência e agregação (ROMEIRO *et al.*, 2007), além dos genes com funções apenas estruturais (ANDRADE *et al.*, 2003).

As regiões plasmidiais são descritas como contendo: região T-DNA, que é o material genético de transferência; região *Vir*, que é a sequência de genes responsáveis pelos componentes de infecção, pela transferência do T-DNA, pela conjugação entre cepas e pelo catabolismo de opinininas; região *Opc*, que sintetiza e cataboliza opinininas; região *rep*, que é responsável pela autorreplicação do plasmídeo e região *Tra* e *Trb*, que regula a conjugação entre cepas (ZHU *et al.*, 2000; ROMEIRO *et al.*, 2007). A representação esquemática do plasmídeo é feita pela Figura 4.

O mecanismo de infecção e doença acontece inicialmente através de lesão de qualquer origem no tecido vegetal, que facilita a entrada da bactéria e sua fixação (ANDRADE *et al.*, 2003). Aparentemente a bactéria é atraída por estímulos químicos mediados pela resposta

inespecífica da imunidade vegetal para reparo da lesão, que liberam compostos fenólicos, açúcares e íons de H⁺ (LI *et al.*, 2002). A fixação da bactéria nos tecido acontece por ligação de sítios da parede celular vegetal que funcionam como sítios receptores para o *Rhizobium* spp. (TZFIRA; CITOVSKY, 2000).

Figura 4: Esquema do plasmídeo Ti/ plasmídeo Ri.



Legenda: Regiões ilustradas correspondem a: Região de virulência (*Vir*), região de transferência conjugativa (*tra* e *trb*), região de replicação (*rep*), região de catabolismo de opinas (*opc*) e região T-DNA (região-T). As demais regiões se referem as regiões de estruturais.
Fonte: Zhu *et al.* (2000).

Ligada ao tecido, *Rhizobium* spp. ativa o gene de virulência na região *Vir* do plasmídeo, autorregulada pelas proteínas *VirA* e *VirB* (ANDRADE *et al.*, 2003). As proteínas *VirA* e *VirB* expressas dão seguimento à infecção. *VirA* é sensora, se autofosforila e sinaliza para ativação do fator de transcrição da proteína *VirG* e induz expressão de outros genes. A sequência T-DNA é induzidas à expressão seguida dos complexos proteicos envolvidos na transcrição e transferência do T-DNA. O *VirD* e o *VirE* são expressos para a formação do complexo e atuam como endonuclease separando uma fita simples do T-DNA e na modulação de um envoltório temporário para a fita T-DNA, respectivamente. O *VirE* funciona como uma barreira para o T-DNA contra exonucleases (ROMEIRO *et al.*, 2007). Este complexo *VirE/VirD/T-DNA* migra para fora da bactéria por um poro formado pelo *VirB* e entra no citoplasma da célula vegetal (ANDRADE *et al.*, 2003; ROMEIRO *et al.*, 2007). O complexo *VirE/VirD/T-DNA* é atraído pelo núcleo por sinais bioquímicos sensíveis de *VirD* e *VirE*, que interagem e burlam o mecanismo da membrana nuclear. No núcleo, o complexo *VirE/VirD/T-DNA* é desfeito e a fita simples de T-DNA se integra ao DNA do vegetal, e logo passam a codificar para contínuas divisões do tecido alvo do gene T-DNA (ROMEIRO *et al.*, 2007).

3.4. Transgenia e importância agrônômica

A capacidade do *Rhizobium* spp. em desenvolver neoplasias em vegetais foi estudada vigorosamente por diversos pesquisadores por anos, até concluírem que o mecanismo da doença se dá por um processo natural de transferência de genes plasmidiais da bactéria para o DNA da célula vegetal (ANDRADE *et al.*, 2003). Herrera-Estrella *et al.* (1983) e Fraley *et al.* (1985) descreveram o desarme do gene da virulência e a substituição do gene de transferência por um gene de resistência à Canamicina, um agroquímico antibiótico da família dos aminoglicosídeo, que se mostrava tóxico ao tabaco. O resultado foi a obtenção de amostras de tabaco inoculadas com o *Rhizobium* modificado, não tendenciosas para neoplasias e resistentes à Canamicina. Estes estudos provaram que genes estranhos, os genes de interesse, podem ser transferidos e funcionalmente expressos se quando adicionados ao *locus* correto e com promotores compatíveis para células vegetais (HERRERA-ESTRELLA *et al.*, 1983).

A substituição do gene virulento por um gene exógeno de interesse é um produto da engenharia genética e foi um avanço para as técnicas de transformação genética em plantas. Esta modalidade de transformação gênica, é conhecida como transgenia, organismo geneticamente modificados com genes xenólogos, e é classificada como indireta, visto que o gene de interesse é adicionado ao DNA da planta por um vetor natural, neste caso o *Rhizobium* biovar 1 (VIDAL; CARVALHO, 2002; FALEIRO; ANDRADE, 2009). Atualmente, diversos e diferentes genes já foram adicionados em espécies variadas de plantas e o objetivo principal para tal é a possibilidade de melhoramento das plantações frente às ações tóxicas dos agroquímicos e visando benefícios socioeconômicos (ANDRADE *et al.*, 2003). ANDRADE *et al.* (2003) diz haver uma tendência para mais manipulações de melhoramento de plantas via engenharia genética e prevê o uso da transgenia de plantas para aumentar a produção de produtos e subprodutos de importância para as indústrias farmacêutica, alimentícia e setores da agroindústrias, como “biofábricas”.

3.5. Patogenia

O primeiro descrito de *Rhizobium radiobacter* em humanos foi feito por Lautrop em 1967, onde caracterizou 10 isolados da bactéria de amostras biológicas de pacientes não doentes (POTVLIERGE *et al.*, 1989; GRUSZECKI *et al.*, 2002), levando a possível suposição de que o rizóbio poderia compor a microbiota (ROMANO-BERTRAND *et al.*, 2015; COSSEAU *et al.*, 2016) do homem de modo transitório ou atípico. Kiredjian, em 1979, também isolou *R. radiobacter* de amostras de pacientes e discutiu a possibilidade de *R. radiobacter* ser um

microrganismo oportunista com capacidade patogênica (KIREDJIAN, 1979). Porém, o descrito de *R. radiobacter* como causador original de uma infecção foi feito por Plotkin em 1980, a partir do relato de caso de um paciente masculino, de 77 anos, que manifestou endocardite 4 meses após a implantação de valva aórtica protética mecânica para correção da insuficiência aórtica; em suas hemoculturas cresceram colônias para o bacilo Gram-negativo *R. radiobacter* e na substituição da valva aórtica protética, que apresentava mau funcionamento, foi encontrado vegetação compatível para esta bactéria (PLOTKIN, 1980). Outros vários relatos de casos infecções por *R. radiobacter* foram relatados nas últimas décadas, sendo a maioria relacionados à infecção oportunista quando o paciente está em condição de comprometimento da sua imunidade (CHEN *et al.*, 2008).

A habilidade do *Rhizobium* spp. causar doenças em plantas é conhecida, bem como o seu mecanismo de fitopatogenia (ANDRADE *et al.*, 2003; ROMEIRO *et al.*, 2007). *R. radiobacter* ocasionalmente causa infecções em humanos e não há evidências sobre algum mecanismo de patogenia específico (ANDRADE *et al.*, 2003; AUJOULAT *et al.*, 2011). A patogenia em humanos também não está relacionada o mecanismo de infecção em plantas, uma vez que essa teoria já foi considerada na tentativa de explicar a carcinogênese animal (ANDRADE *et al.*, 2003). Não há informações na literatura de como a *R. radiobacter* se sobrepõe às outras bactérias mais reativas e mais comuns de causar infecções. O modo de infecção costuma ser hipotético, com base no histórico ou narração do paciente, sendo os mais referidos: a infecção ocorrida em ambiente hospitalar (nosocomial) e a infecção por exposição (contato direto ou indireto com partículas de solo) (MOREAU-GAUTRY *et al.*, 2012). Situações onde há lesões, como úlceras, ou instrumentos de comunicação entre o ambiente e o organismo, como cateteres centrais ou periféricos, facilitam para a oportunidade de infecção (EGEMEN *et al.*, 2012; ZAHOR *et al.*, 2016; STAMOU *et al.*, 2018).

Rhizobium radiobacter associado a infecção pode estar isolado ou acompanhado de outros microrganismos, bacteriano (BARKER *et al.*, 2016), fúngico (SAWHNEY *et al.*, 2016) ou parasito (KASELITZ *et al.*, 2012). Entre as infecções relatadas estão: a bacteremia (PAPHITOU; ROLSTON, 2003; CHEN *et al.*, 2008), endocardite (PLOTKIN, 1980; STEINER *et al.*, 2014), peritonite (MISRA *et al.*, 2014), endoftalmite (MOREAU-GAUTRY *et al.*, 2012), ceratite (BARKER *et al.*, 2016), pneumonia (MASTROIANNI *et al.*, 1996), infecções do trato urinário (ALÓS *et al.*, 1985), infecções ulcerosas (EGEMEN *et al.*, 2012), osteomielite (STAMOU *et al.*, 2018) e abscesso (ROJAS *et al.*, 2012; CHANZÁ *et al.*, 2017).

Devido a inusualidade das infecções e a virulência dependente da exposição ou da baixa imunidade, não há uma terapia definida para o tratamento de infecções por *R. radiobacter* (CHANZÁ *et al.*, 2017). Outro motivo para não haver diretrizes de tratamento é devido a individualidade de cada infecção, que demonstrou em muitos estudos, testes de

susceptibilidade antimicrobiana variada (PLOTKIN, 1980; PAPHITOU; ROLSTON, 2003; CHANZÁ *et al.*, 2017; STAMOU *et al.*, 2018). De forma genérica, porém detalhada em vários estudos, a bactéria se mostra sensível aos aminoglicosídeos, cefalosporinas de 3ª geração, carbapenêmicos, fluoroquinolonas (SEN *et al.*, 2018; STAMOU *et al.*, 2018).

O diagnóstico de infecções por *Rhizobium radiobacter* é dificultoso por se tratar de um microrganismo incomum na clínica (NAMDARI *et al.*, 2003), por poder ter crescimento fastidioso (BARKER *et al.*, 2016) e pela dificuldade de identificação fenotípica (NAMDARI *et al.*, 2003). Essas dificuldades podem culminar no atraso do diagnóstico ou identificações errôneas (NAMDARI *et al.*, 2003). Porém, a cultura é essencial pois o teste de antibiograma se faz essencial. A técnica biomolecular *Polymerase Chain Reaction* (PCR) pode ser usada como método de detecção rápida e altamente específica para o diagnóstico, o que é fundamental para alguns casos complexos que exigem resolução rápida e que se desconfia de infecções por microrganismos de ambiente (MOREAU-GAUTRY *et al.*, 2012).

3.6. Relatos de casos e os riscos associados

Há bastantes relatos de casos de infecções na literatura por todo o mundo desde o relato de Plotkin em 1980 (CHEN *et al.*, 2008; MOREAU-GAUTRY *et al.*, 2012; BARKER *et al.*, 2016). Algumas revisões foram feitas para compilar os achados científicos (HULSE *et al.*, 1993; MASTROIANNI *et al.*, 1996; LAI *et al.*, 2004; MISRA *et al.*, 2014).

Relatos de casos de bacteremias e outras infecções por *Rhizobium radiobacter* publicados no último quinquênio, de 2014 a 2019, disponíveis em periódicos, trouxeram 16 casos clínicos. A escassez relatos podem ser justificadas pela ocasionalidade das infecções por este microrganismo (CHANZÁ *et al.*, 2017) e pelo diagnóstico dificultoso ou negligenciado (NAMDARI *et al.*, 2003). Informações relevantes dos casos clínicos obtidos foram alinhadas e resumidas na Tabela 2, semelhante as revisões feitas por Hulse *et al.* (1993) e Misra *et al.* (2014). O *R. radiobacter* foi causador único ou um dos causadores das infecções dos 16 relatos clínicos (SAWHNEY *et al.* 2016).

Nos relatos houve ligeira prevalência dos pacientes para o sexo masculino (12 casos) e as idades de todos os pacientes variaram de 0 a 77 anos. Misra *et al.* (2014) contam sobre não existir relação entre infecções por *R. radiobacter* e variáveis relativas aos pacientes como sexo e idade, mas é possível sugerir que homens são a maioria para infecções pelo rizóbios quando comparado com os dados de Hulse *et al.* (1993), Mastroianni *et al.* (1996), Lai *et al.* (2004) e Misra *et al.* (2014).

A maioria dos pacientes com bacteremia e outras infecções apresentavam comprometimento do sistema imunológico causada por comorbidades, como também relatado

Tabela 2: Resumo dos dados coletados dos relatos de casos de infecções por *Rhizobium radiobacter*. Dados referentes aos anos de 2014 a 2019.

Referência	Sexo/Idade	Condição clínica prévia	Sintomas da infecção	Sítio de cultura positivo para <i>R. radiobacter</i>	Infecção	Origem da infecção	Tratamento	Sensibilidade
Chao <i>et al.</i> (2014)	Masculino 33 anos	Pós operatório de piloroplastia com vagotomia troncular bilateral. Paciente imunocompetente.	Dor abdominal, líquido ascítico turvo.	Líquido ascítico.	Peritonite	N/A	Inicial: cefazolina, gentamicina, metronidazol. Resolução: ceftazidima.	amicacina, cefepiroma, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem+cilastatina, moxifloxacina, piperacilina+tazobactam
Steiner <i>et al.</i> (2014)	Masculino 7 anos	LHET, em quimioterapia, TMO autólogo. Paciente em uso de cateter.	Febre	Sangue, luz do cateter.	Bacteremia	Hospitalar	Inicial: cefepima, piperacilina+tazobactam, meropenem, vancomicina, micafungina. Resolução: Meropenem, Vancomicina.	amicacina, azetreonam, cefepima, ceftazidima, gentamicina, meropenem, piperacilina+tazobactam
Misra <i>et al.</i> (2014)	Masculino 54 anos	IRC terminal, DM, CAPD. Paciente em uso de cateter.	Febre, dor abdominal, líquido ascítico turvo.	Líquido ascítico, cateter.	Peritonite	Hospitalar	Resolução: cefazolina, Tobramicina.	amicacina, ampicilina+sulbactam, cefoperazona+tazobactam, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, meropenem, trimetoprim+sulfametoxazol, tobramicina
Tiwari e Beriha (2015)	Masculino 4 dias	Pré-natal normal, parto vaginal, ruptura prévia da bolsa. Mãe saudável. Mora em área rural.	Febre, letargia, recusa alimentar, taquipneia, diminuição do oxigênio	Sangue	Bacteremia	Externo	Inicial: gentamicina, vancomicina. Resolução: gentamicina, imipenem.	amicacina, cefepima, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem, piperacilina+tazobactam, ticarcilina+ác.clauvulânico
Barker <i>et al.</i> (2016)	Masculino 26 anos	Chapisco de cimento no olho direito. Paciente imunocompetente.	Dor, vermelhidão, fotofobia, acuidade visual diminuída, lacrimejamento.	Córnea	Ceratite	Externo	Inicial: mofloxacina+dexametasona, tropicamida.	ciprofloxacina, minociclina

							1ª troca: moxifloxacina, atropina, natamicina, cetoconazol. Resolução: ciprofloxacina.	
Barker <i>et al.</i> (2016)	Masculino 26 anos	Uso de lentes de contato. Paciente imunocompetente.	Dor, vermelhidão, acuidade diminuída, rinorreia, lacrimejamento.	Córnea, estojo das lentes de contato.	Ceratite	Externo	Inicial: vancomicina, tobramicina. 1ª troca: ciprofloxacina, tobramicina. Resolução: ciprofloxacina, vancomicina, tobramicina, prednisolona.	ceftazidima, ciprofloxacina, levofloxacina, minociclina
Barker <i>et al.</i> (2016)	Feminino 19 anos	Uso de lentes de contato. Paciente imunocompetente.	Dor, tontura, lacrimejamento, vermelhidão, acuidade diminuída. Úlcera de córnea, hipopio.	Córnea	Ceratite	Externo	Inicial: ofloxacina, ciclopentolato. Resolução: tobramicina, cefazolina, ciclopentolato, prednisolona.	ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, polimixina B
Barker <i>et al.</i> (2016)	Masculino 19 anos	Uso de lentes de contato. Paciente imunocompetente.	Dor, vermelhidão, lacrimejamento, fotofobia	Córnea	Ceratite	Externo	Inicial: aciclovir, gatifloxacina, escopolamina. O paciente abandonou o acompanhamento clínico.	amicacina, ceftazidima, gentamicina
Sawhney <i>et al.</i> (2016)	Feminino 27 anos	Anemia falciforme, histórico de TVP, Síndrome de Mùchhausen. Paciente em uso de cateter.	Febre, dor generalizada, sudorese, tremor, calafrio.	Sangue	Bacteremia	Externo	Inicial: vancomicina, piperacilina+tazobactam. Resolução: levofloxacina, voriconazol.	N/A
Zahoor <i>et al.</i> (2016)	Masculino 44 anos	Histórico de endocardite, HCV, usuário de droga de abuso. Paciente em uso de prótese de valva.	Dor aguda, déficits sensoriais-motores, isquemia aguda, hipóxia do MI esquerdo. Angiografia confirmou trombo na arterial no MI esquerdo.	Trombo, vegetação da prótese de valva mitral.	Endocardite	Externo	Resolução: piperacilina+tazobactam.	piperacilina+tazobactam
Chanzá <i>et al.</i> (2017)	Masculino 64 anos	Tabagista, alcoolista, polineuropatia, anemia crônica, DHC, Síndrome de Wernicke-Korsakoff.	Febre, falência respiratória aguda e dispneia causadas por pneumonia necrotizante. Radiografia e tomografia computadorizada revelaram abscesso no lobo superior do pulmão esquerdo.	Escarro e lavado broncoalveolar.	Abcesso pulmonar	Externo	Inicial: amoxicilina+ác. clavulânico. 1ª troca: oseltamivir, levofloxacina e CPAP. Resolução: piperacilina+tazobactam.	cefepima, cefotaxima, ciprofloxacina, cotrimoxazol, gentamicina, piperacilina+tazobactam

Halas <i>et al.</i> (2017)	Masculino 47 anos	Histórico de endocardite, DAC, DPOC, DM. Paciente em uso de prótese de valva.	Taquicardia e arritmia. Diaforese, palpitação, dispneia leve.	Sangue	Endocardite	N/A	Inicial: ceftriaxona (resistência). 1ª troca: ertapenem, levofloxacina. 2ª troca: levofloxacina. 3ª troca: ceftazidima, levofloxacina. Resolução: ceftazidima e piperacilina+tazobactam.	cefepima, ceftazidima, ciprofloxacina, levofloxacina, meropenem, piperacilina+tazobactam, trimetoprim+sulfametoxazol
Sen <i>et al.</i> (2018)	Masculino 47 anos	Glicemia alterada.	Dor, edema maciço, eritema, área necrosada, secreção fétida no escroto.	Tecido, abscesso.	Gangrena de Fournier	Externo	Inicial: insulina cristalizada, imipenem, clindamicina. Resolução: nitrofurazona e rifamicina.	amicacina, cefepima, ceftazidima, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, tetraciclina
Stamou <i>et al.</i> (2018)	Feminino 24 anos	Acidente de carro com fratura na tíbia e úmero exposta. Paciente imunocompetente.	Não união da fratura depois de 1 ano.	Camada superficial, camada profunda, local de não-união.	Osteomielite	Externo	Inicial: amicacina. Resolução: doxiciclina.	amicacina, carbapenêmicos, ciprofloxacina, colistina, cotrimixazol, doxiciclina, tigeciclina
Mandolfo <i>et al.</i> (2018)	Masculino 77 anos	Neoplasia Renal, IRC terminal, em hemodiálise. Paciente em uso de cateter.	Febre, calafrio	Sangue, luz do cateter.	Bacteremia	Hospitalar	Inicial: cefazolina e ceftazidima. Resolução: levofloxacina.	ceftazidima, levofloxacina
Karadeniz <i>et al.</i> (2019)	Feminino 26 anos	IRC terminal, GESF, CAPD. Paciente em uso de cateter.	Febre, dor, líquido ascítico turvo, náusea e vômito.	Líquido ascítico.	Peritonite	N/A	Resolução: vancomicina, ciprofloxacina.	Não realizado

Legenda: N/A, dado não informado; LHET, Linfoma Hepatoesplênico de Células T; TMO, Transplante de medula óssea; IRC, Insuficiência Renal Crônica; DM, Diabetes Mellitus; CAPD, Diálise peritoneal ambulatorial contínua; TVP, Trombose Venosa Profunda; HCV, Hepatite C; MI, Membro Inferior; DHC, Doença Hepática Crônica; CPAP, Suporte Respiratório de Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; DAC, Doença Arterial Crônica; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; GESF, Glomeruloesclerose Segmentar e Focal. 'Hospitalar' referem-se às infecções de origens nosocomiais, enquanto 'Externo' referem-se às infecções por atividades ao ar livre em que há um contato da direto ou indireto com o solo.

Fonte: Elaborada pela autora.

por Hulse *et al.* (1993), Mastroianni *et al.* (1996), Lai *et al.* (2004), Misra *et al.* (2014) e outros -autores, mas a quantidade de pacientes imunocompetentes é considerável e destaca a importância de que a infecção não é restrita a pacientes imunocomprometidos (STAMOU *et al.*, 2018). Infecções também aconteceram em pacientes em situação temporária de imunocomprometimento (CHAO *et al.*, 2014). A razão pela debilidade do sistema imunológico para estar sujeito a infecções por *R. radiobacter* pode ser por consequência de uma doença ou por supressão medicamentosa, como (KATO *et al.*, 2009; MANTADAKIS *et al.*, 2010; STEINER *et al.*, 2014). Nos relatos da Tabela 2, bacteremia e ceratite (4 casos cada) foram as infecções mais ocorridas, seguidas de peritonite (3 casos) e endocardite (2 casos), depois, seguidas de abscesso pulmonar, gangrena de Fournier e osteomielite (1 caso cada). Bacteremia, ceratite, peritonite e endocardite foram associadas principalmente ao uso de dispositivos protéticos e outros dispositivos médicos plásticos, como cateteres diversos, valvas cardíacas e lentes de contato (10 casos), como descrito por Hulse *et al.* (1993), Mastroianni *et al.* (1996), Lai *et al.* (2004) e Misra *et al.* (2014). Notavelmente, a maioria próteses destes relatos não foram retiradas como em relatos mais antigos de infecções por *R. radiobacter* (HANADA *et al.*, 2009) e como recurso indicado para resolução de infecções relacionadas a próteses (DAS NEVES JUNIOR *et al.*, 2010). Tsai (2013) julgou contra a necessidade da retirada de cateter quando feita a antibioticoterapia adequada e, também, deve ser considerado a dificuldade dos procedimentos sem o cateter e o risco de morte do paciente (HANADA *et al.*, 2009).

Infecções bacterianas associadas à dispositivos protéticos costumam ser mais comuns quando envolvendo cocos Gram-positivos do que quando por bacilos Gram-negativos (HANADA *et al.*, 2009). Bacteremia, endocardite e peritonite costumam envolver *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram-negativos como agentes de infecções precoces pós implantes, enquanto *Staphylococcus epidermidis* está mais relacionado às infecções tardias (MORAES *et al.*, 2013). Para dispositivos protéticos como lentes de oculares, o desenvolvimento de infecções como ceratite e endoftalmite envolve microrganismos como *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus spp.* e *Enterococcus faecalis* (MORAES *et al.*, 2013; BARKER *et al.*, 2016). Achados de Alnor *et al.* (1994) mostram que a forte predileção do *R. radiobacter* por dispositivos protéticos e outros dispositivos médicos plásticos é explicada pela capacidade de adesão semelhante a feita por *S. aureus* e *S. epidermidis* (ALNOR *et al.*, 1994), que se deve por complexos proteicos e por formação de biofilme na superfície do plástico (SANTOS *et al.*, 2007; MORAES *et al.*, 2013). Estes, dispositivos plásticos biocompatíveis, como cateteres, sondas, valvas, lentes e outros, são produzidos em polímeros diversos (SANTOS *et al.*, 2007; CHOU, 2008; MORAES *et al.*, 2013) que não

interagem quimicamente com o organismo, logo se pressupõe que não há associação com o mecanismo de adesão por afinidade química como acontece com os tecidos vegetais.

É dubitável determinar se as infecções foram adquiridas dentro do hospital ou adquiridas externamente por atividades ao ar livre em que há contato direto ou indireto com partículas de solo. Sabe-se que muitas, se não a maioria, das infecções são referidas como ocorridas em ambientes hospitalares (LAI *et al.*, 2004) pela presença de partículas de solo com *R. radiobacter*. Alguns autores preferem não supor a origem da infecção (CHAO *et al.* 2014), mas é evidente a quantidade de casos em que a infecção originou de ambientes não hospitalares (10 casos) (SAWHNEY *et al.* 2016; STAMOU *et al.* 2018).

Para os casos de ceratite relatados por Barker *et al.* (2016) foi determinante a exposição externa com possível contato com partículas do solo, sendo a deposição da bactéria na córnea a explicação mais plausível. Um paciente masculino de Barker *et al.* (2016) desenvolveu ceratite severa após sofrer chapisco de cimento no olho direito (Figura 5), o tratamento ideal foi suficiente para resolver a infecção, porém cicatriz e acuidade diminuída remaneceram (BARKER *et al.*, 2016). A *R. radiobacter* também é descrita como causadora de endoftalmite pós-operatória, sendo recomendado que se evite atividades ao ar livre nos dias próximos a data de cirurgia (NAMDARI *et al.*, 2003; MOREAU-GAUTRY *et al.*, 2012).

Um relato de bacteremia em neonato logo após o parto em água menciona que *R. radiobacter* pode ser encontrado em água contaminada e chama a atenção para uma possível relação ainda não esclarecida com o parasito de água *Acanthamoeba polyphaga* (KASELITZ *et al.*, 2012). A água contaminada pode ser um provável motivo para alguns dos relatos de Barker *et al.* (2016) de ceratite após o uso de lente de contato.

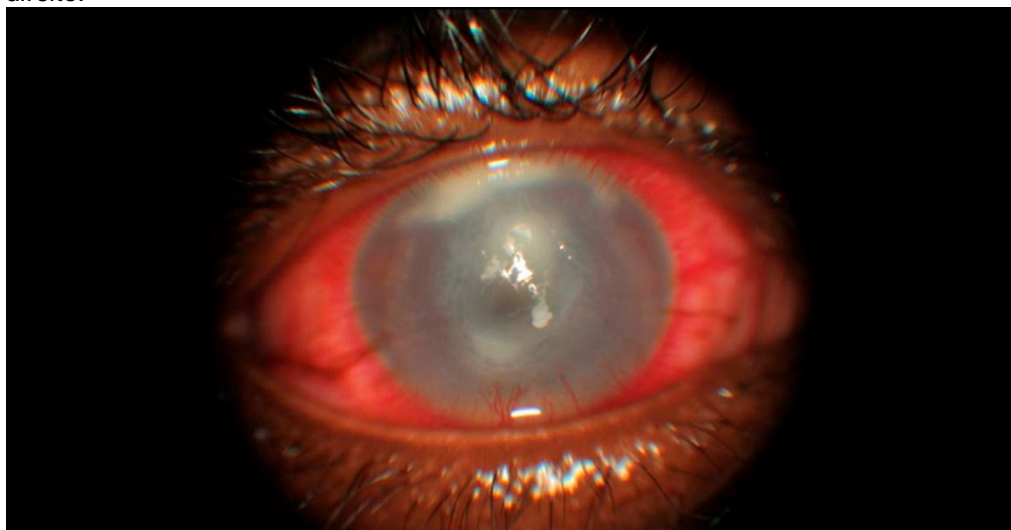
Outros relatos de infecções adquiridas por exposição às partículas de solo são vistos nos casos clínicos de: um neonato que desenvolveu bacteremia 4 dias após o nascimento, sugerindo que a infecção estivesse relacionada ao local de residência, na área rural (TIWARI; BERIHA, 2015); de um paciente implantado de valva protética que desenvolveu endocardite com vegetação valvar após usar material de droga injetável, que guardava em um vaso de plantas (ZAHOOR *et al.*, 2016); de um paciente com histórico de trabalho com jardinagem que apresentou edema na bolsa escrotal e gangrena de Fournier, um tipo de fasciíte necrotizante, no escroto direito (

Figura 6) (SEN *et al.*, 2018) e; de uma paciente que prosseguiu o quadro de osteomielite crônica após sofrer fratura exposta num acidente de carro, de onde também foi hipotetizando o contato com a bactéria (STAMOU *et al.*, 2018).

Para estes relatos de casos, a resolução das infecções com antibioticoterapia empírica e/ou baseada no antibiograma não seguiu uma tendência quanto ao fármaco, mas a maior parte dos tratamentos envolveram fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e cefalosporinas, como mencionado por Sen *et al.* (2018) e Stamou *et al.* (2018). Outros medicamento como anti-inflamatório esteroideal (prednisolona), antiviral (aciclovir), anticolinérgico (escopolamina)

(BARKER *et al.* 2016) e antifúngico (voriconazol) (SAWHNEY *et al.*, 2016) foram importantes para a resolução das infecções.

Figura 5: Paciente masculino, 26 anos, desenvolveu ceratite severa após sofrer chapisco de cimento no olho direito.



Fonte: Adaptado de BARKER *et al.* (2016).

Figura 6: Paciente masculino, 47 anos, apresentou edema maciço na bolsa escrotal e gangrena de Fournier no escroto direito.



Fonte: Adaptado de Sen *et al.* (2018).

Dos 16 casos clínicos, apenas o caso clínico apresentado por Karadeniz *et al.* (2019) não foi realizado o antibiograma com a escusa de que o *R. radiobacter* é raramente isolado em culturas, mas a paciente foi tratada com sucesso com antibióticos empiricamente. Em contrapartida, Chanzá *et al.* (2017) sugeriu que o teste de sensibilidade aos antibióticos deve ser sempre feito porque o comportamento do *R. radiobacter* não segue um padrão e pode variar quanto a resistência.

3.7. Associação dos riscos para a população imunocomprometida expostas às partículas de solo contendo *R. radiobacter*

Nos relatos obtidos no quinquênio e nos relatos anteriores (HULSE *et al.*, 1993; MASTROIANNI *et al.*, 1996; LAI *et al.*, 2004; MISRA *et al.*, 2014), existe uma certa ocorrência de casos envolvendo infecções adquiridas externas ao hospital afligindo bacteremias e infecções em pacientes imunocompetentes (EGEMEN *et al.*, 2012) e imunocomprometidos (LANDRON *et al.*, 2002). Seguindo menção feita por diversos autores (TIWARI; BERIHA *et al.*, 2015; ZAHOOR *et al.*, 2016; SEN *et al.*, 2018) há um risco maior de infecções por *R. radiobacter* para populações rurais, especialmente os comórbidos.

Na composição da microbiota humana saudável foi observado presença de diversas bactérias de água e solo, dentre elas a *Proteobacteria Rhizobium* spp. (ROMANO-BERTRAND *et al.*, 2015; COSSEAU *et al.*, 2016). Estas bactérias podem ser transitórias ou residir permanentemente em atipia na microbiota. Residir ou executar atividades constantes em áreas rurais, relativamente rurais ou locais onde partículas de solo estão suspensas, pode ser um fator para o achado incomum de *Rhizobium* spp. na microbiota e o caráter oportunista pode suceder em patogenias (KIREDJIAN, 1979).

A dificuldade de acesso à saúde por populações rurais costuma ser maior do que para populações urbanas (HARRIS *et al.*, 2011; ARRUDA *et al.*, 2016). Isto torna as comorbidades mais acentuadas e a imunidade mais susceptível (ROILIDES *et al.*, 1991; MASTROIANNI *et al.*, 1996; SILVA *et al.*, 2018), e quando combinadas com a presença de microrganismos oportunistas como a *R. radiobacter* presentes na microbiota as infecções se estabelecem com maior facilidade e maior complexidade como os casos de Tiwari e Beriha (2015), Barker *et al.* (2016), Zahoor *et al.* (2016) e Sen *et al.* (2018).

4. Considerações finais

Em conformidade com as literaturas estudadas e análises dos relatos de casos, bacteremias e outras infecções por *Rhizobium radiobacter* acontecem principalmente em condições de comprometimento do sistema imunológico e/ou em uso dispositivos protéticos e outros dispositivos médicos plásticos, o qual gera uma certa afinidade para vegetação por esta bactéria. Dispositivos plásticos como cateteres ou lentes oculares podem ser instrumentos, ou seja, meios, de infecções.

O envolvimento de pessoas com comorbidades ou descompensadas imunologicamente por doenças ou medicamentos e que façam residência ou desempenham atividades em áreas rurais, relativamente rurais ou com partículas de solo suspensas tenham

maior risco para bacteremias e outras infecções graves por *R. radiobacter*. Uma busca nos solos dos locais com frequentes relatos de infecções ou solos de plantios e colheitas poderiam prever novos casos e tratá-los corretamente, assim como pesquisa da microbiota desta população a fim de expressar a variação de microrganismos.

Um grupo não foi citado em nenhum estudo e que exige atenção é o de pessoas que manipulam *Rhizobium* spp. na modalidade da tecnologia de modificação genética de plantas em ensino, pesquisa e produção, pela grande frequência de exposição à bactéria, postergar a biossegurança e o desconhecimento do risco de infecção em humanos.

Por fim, as ocasionalidades das infecções por *R. radiobacter* torna a bactéria desconhecida para muitos microbiologistas clínicos, o que dificulta o diagnóstico. A baixíssima ocorrência de casos clínicos por este patógeno se dá pela negligência do cultivo do sítio da infecção do paciente e pela susceptibilidade à muitos antibióticos, uma vez que nos serviços de saúde é comum a prescrição empírica. Muito provável que tenham acontecido mais infecções por *R. radiobacter* do que as descritas pela literatura, porém tratadas empiricamente ou por automedicação.

5. Referências

- ALNOR, D. *et al.* Infections with the Unusual Human Pathogens *Agrobacterium* Species and *Ochrobactrum anthropi*. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 18, n.6, p. 914-920, Jun. 1994.
- ALÓS, J. I. *et al.* Urinary Tract Infection Probably Caused by *Agrobacterium radiobacter*. **European Society of Clinical Microbiology**, Berlim, v. 4, n. 6, p. 596-597, Dez. 1985.
- ANDRADE, G. M.; SARTORETTO, L. M.; BRASILEIRO, A. C. M. Biologia Molecular do Processo de Infecção por *Agrobacterium* spp. **Fitopatologia Brasileira**, Brasília, v. 28, n. 5, p. 465-476, Out. 2003.
- ARRUDA, N. M.; MAIA, A. G; ALVES L. C. Desigualdade Socioeconômicas no Acesso à Saúde entre as Áreas Urbanas e Rurais do Brasil: uma Análise dos Anos de 1998, 2003 e 2008. **Anais do XX Encontro Nacional de Estudos Populacionais**, Foz do Iguaçu, [s. v.], [s. n.], p. 1-21, Out. 2016.
- AUJOULAT, F. *et al.* Multilocus Sequence-Based Analysis Delineates a Clonal Population of *Agrobacter (Rhizobium) radiobacter (Agrobacterium tumefaciens)* of Human Origin. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 193, p. 2608-2618, Mai. 2011.
- BARKER, N. H. *et al.* *Rhizobium radiobacter*: A Recently Recognized Cause of Bacterial Keratitis. **Cornea**, Nova Iorque, v. 35, n. 5, p. 679-682, Mai. 2016.
- BARLAM, T. F.; KASPER, D. L. Infections Due to the HACEK Group and Miscellaneous Gram-Negative Bacteria. In: JAMESON, J., *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2018, online. Disponível em: <<http://acessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192022047>>, acessado em: 31 Ago. 2018.
- BESPALHOK F, J. C.; GUERRA, E. P.; OLIVEIRA, R. **Plantas Transgênicas**. [s.i.]: [s.n.], Cap. 5.2, p 15-25.

BROWN JR., W. M. Roots of a Young Mulberry Tree in Thailand Showing Symptoms of Hairy Root Disease. **Colorado State University**, Colorado, [s.n], [s.v.], [s.p.], Jan. 2008. Disponível em: <<https://www.invasive.org/browse/detail.cfm?imgnum=5357075>>, acessado em: 08/05/2019.

BRUCKNER, D. A.; COLONNA, P.; BEARSON, B. L. Nomenclature for Aerobic and Facultative Bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 29, p. 713-723, Out. 1999.

CHAO, C. M.; TSAI, T. C.; LAI, C. C. Secondary Peritonitis Due to *Rhizobium radiobacter*. **Surgical Infections**, Larchmont, v. 15, n. 2, p. 141-143, Abr. 2014.

CHEN, C. Y.; HANSEN, K. S.; HANSEN, L. K. *Rhizobium radiobacter* as na Opportunistic Pathogen in Central Venous Catheter-associated Bloodstream Infection: Case Reported and Review. Validity of the Genus *Alcaligenes*. **The Journal of Hospital Infection**, Londres, v. 68, n. 3, p. 203-207, Mar. 2008.

CHOU, B. The Evolution of Silicone Hydrogel Lenses. **Contact Lens Spectrum**, Washignton, v. 44, n. 3, p. 353-360, Set. 1942.

CONN, H. J. Validity of the Genus *Alcaligenes*. **Journal of Bacteriology**, Ambler, [s. v.], n. 151, p. 37-, Jun. 2008.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, Oct. 1999.

COSSEAU, C. *et al.* *Proteobacteria* from the Human Skin microbiota: Species-level diversity and hypotheses. **One Health**, Amsterdã, v. 4, n. 2, p. 33-41, Mar. 2016.

DE LEY, J. DNA Base Composition and Hybridization in the Taxonomy of Phytopatogenic Bacteria. **Annual Review of Phytopathology**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 63-90, Set. 1968.

EDMOND, M. B. *et al.* *Agrobacterium radiobacter*: A Recently Recognized Opportunistic Pathogen. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 16, p. 388-391, Mar. 1993.

EGEMEN, O. *et al.* *Rhizobium radiobacter*: Na Unusual Pathogen Isolated on an Active Chronic Ulcerous Inflammation. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, Amsterdã, v. 65, n. 8, p. e.233-e.235, Ago. 2012.

FALEIRO, F. G.; ANDRADE, S. R. M. **Biotecnologia, Transgênicos e Biossegurança**. Planaltina: EMBRAPA, 2009, Cap. 1, p 21-22.

FRALEY, R. T. *et al.* Expression of Bacterial Genes in Plant Cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 80, n. 15, p. 4803-4807, Ago. 1983.

FRALEY, R. T. *et al.* Nature Biotechnology. **The SEV System: A New Disarmed Ti Plasmid Vector System for Plant Transformation**, Nova Iorque, v. 3, n. 7, p. 629-635, Jul. 1985.

GELVIN, S. B. *Agrobacterium* in the Genomics Age. **Plant Physiology**, Lancaster, v. 150, n. 4, p. 1665-1676, Ago. 2009.

GRAHAM, P. H. The application of computer techniques to the taxonomy of the root-nodule bacteria of legumes. **Journal of General Microbiology**, Londres, v. 35, s.n., p. 511-517, Fev. 1964.

GRUSZECKI, A. C.; ARMSTRONG, S. H.; WAITES, K. B. *Rhizobium radiobacter* Bacteremia and Its Detection in the Clinical Laboratory. **Clinical Microbiology Newsletter**, Nova Iorque, v. 24, n. 20, p. 151-155, Out. 2002.

JAMISON, J. Tomatoes Silence Crown Gall Disease. **Nature Biotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1127, Dez. 2001.

- HALAS, R. et al. Rare Case of *Rhizobium radiobacter* Bioprosthetic Mitral Valve Endocarditis. **ID Cases**, Amsterdã, v. 10, n. 2017, p. 88-90, Set. 2017.
- HANADA, S. et al. Catheter-Related Bacteremia Caused by *Agrobacterium radiobacter* in a Hemodialysis Patient. **Internal Medicine**, Tóquio, v. 48, n. 6, p. 455-457, Mar. 2009.
- HANDEL, C. L. et al. Transformação Genética de Cereais via *Agrobacterium tumefaciens*. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 2, p. 359-365, Jun. 1997.
- HARRIS, B. et al. Inequities in Access to Health Care in South Africa. **Journal of Public Health Policy**, Basingstoke, v. 32, n. 1, p. S102-S123, Jul. 2011.
- HEBERLEIN, G. T.; DE LEY, J.; TIJTGAT, R. Deoxyribonucleic acid homology and taxonomy of *Agrobacterium*, *Rhizobium* and *Chromobacterium*. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 94, n. 1, p. 116-124, Jul. 1967.
- HERREIRA-ESTRELLA, L. et al. Chimeric Genes as Dominant Selectable Markers in Plant Cells. **The EMBO Journal**, Oxford, v. 2, n. 6, p. 987-995, Mar. 1983.
- HILDEBRAND, E. M. Cane Gall of Brambles Caused by *Phytomonas rubi* n. sp. **Journal of Agricultural Research**, Washington, v. 61, n. 9, p. 685-696, Nov. 1940.
- HOLMES, B.; ROBERTS, P. The Classification, Identification and nomenclature of agrobacteria. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 50, n. 3, p. 443-467, Jun. 1981.
- HULSE, M.; JOHNSON, A.; FERRIERI, P. *Agrobacterium* Infections in Humans: Experience at One Hospital and Review. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 16, n. 1, p. 112-117, Jan. 1993.
- KATO, J. et al. Central Line-Associated Bacteremia Caused by *Rhizobium radiobacter* After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. **Transplant Infectious Disease**, Copenhagen, v. 11, n. 4, p. 380-381, Ago. 2009.
- KASELITZ, T. B. et al. *Rhizobium radiobacter* Bacteremia in a Neonate. **Infection**, Munique, v. 40, n. 4, p. 437-439, Ago. 2012.
- KIREDJIAN, M. Le Genre *Agrobacterium* Peut-il être Pathogène Pour L'homme? **Médecine et Maladies Infectieuses**, Paris, v. 9, n. 4, p. 233-235, Fev. 1979.
- KLEBA, J. B. Riscos e Benefícios de Plantas Transgênicas Resistentes a Herbicidas: O Caso da Soja RR da Monsanto. **Caderno de Ciências & Tecnologia**, Brasília, v. 15, n. 3, p. 9-42, Dez. 1998.
- LAI, C. C. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of *Rhizobium radiobacter* Infections. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 38, n. 1, p. 149-153, Jan. 2004.
- DE LAJUDIE, P. et al. Polyphasic Taxonomy of rhizobia: emendation of the genus *Sinorhizobium* and description of *Sinorhizobium meliloti* comb. nov., *Sinorhizobium saheli* sp. nov., and *Sinorhizobium teranga* sp. nov. **International Journal of Systematic Bacteriology**, Londres, v. 44, n. 4, p. 715-733, Out. 1994.
- LAPAGE, S. P. et al. International Code of Nomenclature of Bacteria. In: **Bacteriological Code**. 1990 Revision. ed. ASM: Washington, 1992, online. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8817/>>, acessado em: 05 Mai. 2019.
- LI, L. et al. A Global pH Sensor: *Agrobacterium* sensor protein ChvG Regulates Acid-inducible genes on its two Chromosomes and Ti Plasmid. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, Washington, v. 99, n. 19, p. 12369-12374, Set. 2002.

- MANTADAKIS, E. *et al.* *Agrobacterium radiobacter* Bacteremia in Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. **World Journal of Pediatrics**, Hangzhou, v. 6, n. 2, p. 181-184, Mai. 2010.
- MASTROIANNI, A. *et al.* *Agrobacterium radiobacter* Pneumonia in a Patient with HIV Infection. **European Society of Clinical Microbiology**, Berlim, v. 15, n. 12, p. 960-963, Dez. 1996.
- MISRA, R. *et al.* *Rhizobium radiobacter* Peritonitis: the Report From India and Review. **JMM case reports**, Londres, v. 1, n. 4, p. 1-5, Dez. 2014.
- MONQUERO, P. A. Plantas Transgênicas Resistentes aos Herbicidas: Situação e Perspectivas. **Bragantia**, Campinas, v. 64, n. 4, p. 517-531, Ago. 2005.
- MORAES, M. N. *et al.* Mecanismos de Adesão Bacteriana aos Biomateriais. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 23, n. 1, p. 99-104, Out. 2010.
- MOREAU-GAUDRY, V. *et al.* Three Cases of Post-Cataract Surgery Endophthalmitis Due to *Rhizobium (Agrobacterium) radiobacter*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 50, n. 4, p. 1487-1490, Jan. 2012.
- NAMDARI, H.; HAMZAVI, S.; PEAIRS, R. R. *Rhizobium (Agrobacterium) radiobacter* Identified as a Cause of Chronic Endophthalmitis Subsequent to Cataract Extraction. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 41, n. 8, p. 3998-4000, Ago. 2003.
- DAS NEVES JUNIOR, M. A. *et al.* Infecções em Cateteres Venosos Centrais de Longa Permanência: Revisão da Literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, Salvador, v. 9, n. 1, p. 46-50, Jan. 2010.
- NGUYEN, V. C. *et al.* Fast Recovery of Transgenic Submergence Tolerant Rice Cultivars of North-East India by Early Co-cultivation of *Agrobacterium* with Pre-cultured Callus. **Physiology and Molecular Biology of Plants**, Nova Déli, v. 23, n. 1, p. 115-123, Mar. 2017.
- OPHEL, K.; KERR, A. *Agrobacterium vitis* sp. nov. for Strains of *Agrobacterium* biovar 3 from Grapevines. **International Journal of Systematic Bacteriology**, Londres, v. 40, n. 3, p. 236-241, Jul. 1990.
- ORMEÑO-ORRILLO, E. *et al.* Taxonomy of Rhizobia and Agrobacteria from the *Rhizobiaceae* Family in Light of Genomics. **Systematic and Applied Microbiology**, Munique, v. 38, n. 4, p. 287-291, Jun. 2015.
- PAPHITOU, N. I.; ROLSTON, K. V. Catheter-related Bacteremia Caused by *Agrobacterium radiobacter* in a Cancer Patient: Case Report and Literature Review. **Infection**, Munique, v. 31, n. 6, p. 421-424, Dez. 2003.
- PLOTKIN, G. R. *Agrobacterium radiobacter* Prosthetic Valve Endocarditis. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 93, n. 6, p. 839-840, Dez. 1980.
- POTVLIEGE, C.; VANHUYNEM, L.; HANSEN, W. Catheter Infection Caused by an Unusual Pathogen, *Agrobacterium radiobacter*. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 27, n. 9, p. 2120-2122, Set. 1989.
- REIMER, L. C. *et al.* BacDive in 2019: Bacterial Phenotypic Data for High-throughput Biodiversity Analysis. **Nucleic Acids Research: database issue**. Jan. 2019.
- RILEY, P. S.; WEAVER, R. E. Comparison of Thirty-Seven Strains of Vd-3 Bacteria with *Agrobacterium radiobacter*: Morphological and Physiological Observations. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 5, n. 2, p. 172-177, Fev. 1977.

ROILIDES, E. *et al.* *Agrobacterium radiobacter* Bacteremia in a Child with Human Immunodeficiency Virus Infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 10, n. 4, p. 337-338, Abr. 1991.

ROJAS, L. O. *et al.* Cerebral Abscess Caused by *Rhizobium radiobacter*: First Case Report. **AIDS**, Londres, v. 26, n. 7, p. 897-898, Abr. 2012.

ROMANO-BERTRAND, S. *et al.* Dynamics of the Surgical Microbiota Along the Cardiothoracic Surgery Pathway. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 13, n. 5, p. 1-12, Jan. 2015.

ROMEIRO, R. S.; VIEIRA JÚNIOR, J. R.; BROMMONCHENKEL, S. H. Tumorigênese em Plantas Causadas por espécies de *Agrobacterium*. **Summa Phytopathologica**, Botucatu, v. 33, n. 1, p. 9-15, 2007.

SANTOS, A. L. *et al.* *Staphylococcus aureus*: Visitando uma Cepa de Importância Hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, p. 413-423, Dez. 2007.

SEN, V.; SEN, P.; SAHIN, M. O. Fournier gangrene due to *Rhizobium radiobacter*. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, Carachi, v. 34, n. 4, p. 1027-1029, Jul. 2018.

SILVA, J. M. T. S. *et al.* Fatores Associados à Ulceração nos Pés de Pessoas com Diabetes Mellitus Residentes em Área Rural. **Resvita Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 38, n. 3, p. 1-9, Abr. 2018.

SKERMAN, V. B. D.; MCGOWAN, V.; SNEATH, P. H. A. Approved lists of bacterial names. *International Journal of Systematic Bacteriology*, Washington, v. 30, s.n., p. 225-420, Jan. 1989.

SMITH, E. F.; TOWNSEND, C. O. A Plant-tumor of Bacterial Origin. **Science**, Nova Iorque, v. 25, n. 643, p. 671-673, Abr. 1907.

STAMOU, A. *et al.* Nonunion Humerous Fracture Infection Caused by *Rhizobium radiobacter* in a 24-Year-Old Healthy Patient: A Rare Case Report. **Case Reports in Infectious Diseases**, Cairo, v. 2018, [s. n.], p. 1-4, Ago. 2018.

STEINER, B. *et al.* *Rhizobium radiobacter* Recovered From Blood of a Pediatric Patient with Stem Cell Transplantation: a Case Report and Characterization of Antimicrobial Susceptibility Profile. **Clinical and Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 34, n. 3, p. 318-321, 2014.

SOUSA, A. R. **Estratégias de Transformação Genética de Tomateiro via *Agrobacterium***., Monografia (Monografia em Agronomia) - Universidade de Brasília, Brasília, p. 1-21, Dezembro 2015.

SOUTERN JR, P. M. Bacteremia Due to *Agrobacterium tumefaciens (radiobacter)*: Report of Infection in a Pregnant Woman and Her Stillborn Fetus. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, Nova Iorque, v. 24, n. 1, p. 43-45, Jan. 1996.

TIWARI, S.; BERIHA, S. S. Primary Bacteremia Caused by *Rhizobium radiobacter* in Neonate: A Rare Case Report. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Nova Déli, v. 9, n. 10, p. DD01-DD02, Out. 2015.

TSAI, S. F. *Rhizobium radiobacter* Peritonitis Revisited: Catheter Removal Is Not Mandatory. **International Society for Peritoneal Dialysis**, Nova Iorque, v. 33, n. 3, p. 331-332, Mai. 2013.

TZFIRA, T.; CITOVSKY, V. From Host Recognition to T-DNA Interaction: The Function of Bacterial and Plant Genes in the *Agrobacterium*-plant Cell Interaction. **Molecular Plant Pathology**, Oxford, v. 1, n. 4, p. 201-212, Jul. 2000.

VIDAL, M. S.; CARVALHO, J. M. F. C. **Circular Técnica 6K=jjournal of Cron gall tumotigeneses4: Regeneração e Transformação Genética de Plantas.** Campina Grande: EMBRAPA, 2002, p. 1-8.

YOUNG, J.M. et al. A revision of *Rhizobium* Frank 1889, with an emended description of the genus, and the inclusion of all species of *Agrobacterium* Conn 1942 and *Allorhizobium undicola* De Lajudie et al. 1998 as new combinations: *Rhizobium radiobacter*, *R. rhizogenes*, *R. rubi*, *R. undicola* and *R. vitis*. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Londres, v. 51, n. 1, p. 89-103, Jan. 2001.

YOUNG, J.M. et al. Classification and Nomenclature of *Agrobacterium* and *Rhizobium* – a Reply to Farrand *et al.* (2003). **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, Londres, v. 53, n. 1, p. 1689-1695, Set. 2003.

ZAHOOR, B. A. *Rhizobium radiobacter* Endocarditis in na Intravenous Drug User: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. **Annals of Vascular Surgery**, Detroit, v. 35, n. 206, p. 206.e9-206.e11, Ago. 2016.

ZHU, J. *et al.* The Bases of Crown Gall tumorigenes. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 28, n. 5, p. 465-476, Abr. 2000.