

Oxazolidinonas: uma nova classe de compostos no combate à tuberculose

Oxazolidinones: a new class of compounds against tuberculosis

Carlos R. Kaiser², Wilson Cunico¹, Alessandra C. Pinheiro^{1,2}, Aline G. de Oliveira¹, Mônica A. Peralta¹ & Marcus V. N. de Souza^{1*}

RESUMO – Atualmente, a tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública mundial. Essa doença contagiosa é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que ataca principalmente os pulmões sendo responsável a cada ano por cerca de 2-3 milhões de mortes. Devido ao rápido desenvolvimento de bactérias resistentes aos fármacos comumente utilizados no tratamento da tuberculose, novos fármacos são necessários. Assim sendo, o objetivo dessa revisão é apresentar as oxazolidinonas como uma nova classe de compostos com promissoras perspectivas no combate à tuberculose, em especial o líder dessa classe, o fármaco linezolida, que se encontra em desenvolvimento para a sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE – Tuberculose, oxazolidinonas, linezolida.

SUMMARY – Nowadays, tuberculosis (TB) is a world-wide problem. This contagious disease, caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, mainly attacks the lungs and is responsible for 2-3 millions deaths each year. Due to the rapid spread of multi-drug resistant TB strains to all major anti-tuberculosis drugs, new drugs are required to fight the tuberculosis. Considering that, this review aims promising oxazolidinones drugs candidates, especially linezolid, which is in development against TB.

KEYWORDS – Tuberculosis, oxazolidinones, linezolid.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença contagiosa grave, transmitida principalmente pelo ar e que pode atingir todos os órgãos do corpo, porém o pulmão é o principal órgão atingido pela doença devido à rápida reprodução do bacilo em áreas do corpo com muito oxigênio. Os sintomas geralmente são: tosse crônica, febre, suor noturno, dor no tórax, anorexia e adinamia (falta de disposição) (Yépes, 2004). A bactéria responsável pela doença é o *Mycobacterium tuberculosis* e foi isolado pelo cientista alemão Robert Koch em 1882. Em sua homenagem, o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch (BK) (Munch, 2003).

Infelizmente, a tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública mundial, especialmente em países em desenvolvimento, retornando ao destaque entre as principais doenças infectocontagiosas. Dentre os fatores que contribuíram para isso, destacam-se a desigualdade social, os aglomerados populacionais, os movimentos migratórios, o surgimento de cepas de bacilos resistentes aos fármacos conhecidos e o surgimento, na década de 80, da AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) (De Souza, 2005; De Souza, 2003).

Estatísticas sobre a TB

Estima-se que cerca de 30% da população mundial (1,7 bilhões de pessoas) está infectada com TB e que, anualmente, aproximadamente 8,0 milhões dessas pessoas infectadas desenvolvem a doença, havendo cerca

de 2,0-3,0 milhões de óbitos. Em países pobres, a estimativa é que 70% da população estejam infectadas, contrastando com a estimativa de casos de tuberculose em países ricos que não passa dos 10% (Coker, 2003). Só na Índia, uma pessoa morre de TB a cada minuto. O Brasil ocupa o 13^o lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo. Dados oficiais do Ministério da Saúde mostram que existe cerca de 50 milhões de pessoas infectadas no país, sendo os estados do Rio de Janeiro e do Amazonas os que apresentam maior incidência dessa doença. No Rio, por exemplo, ocorreram cerca de 19 mil novos casos em 2004 (De Souza, 2005).

Tratamento e novas perspectivas contra TB

No que diz respeito à prevenção da TB, a única vacina disponível é a BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) que previne o desenvolvimento de formas severas e fatais da doença em crianças, mas não tem sido eficaz em reduzir os casos em adultos (Styblo, 1976). Recentemente, uma maior atenção tem sido dada ao desenvolvimento de uma nova vacina mais efetiva, no entanto, este esforço deve levar 25 anos ou mais.

A terapia hoje utilizada requer pelo menos 6 meses de tratamento. A maior parte dos benefícios do tratamento ocorre durante os primeiros dois meses, quando 4 drogas são administradas ao mesmo tempo, numa fase intensiva, ou bactericida. Durante esta fase, a infecção diminui consideravelmente, e os pacientes se tornam não-infectantes. Nos 4 a 6 meses de continuação, a fase de esterilização é necessária para eliminar

Recebido em 24/01/2006

¹Fundação Oswaldo Cruz, Far-Manguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, 21041-250 – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza, Instituto de Química Av. Brigadeiro Trompowski, s/n, Ilha do Fundão, 21941-590 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil

TABELA I
Fármacos utilizados no tratamento inicial da tuberculose

Fármaco	Ano de introdução	Modo de ação	Forma utilizada
Isoniazida	1951	Bactericida	tablete 100, 300mg
Rifampicina	1970	Bactericida	tablete ou cápsula 150, 300mg
Pirazinamida	1954	Bactericida	tablete 400mg
Etambutol	1962	Bacteriostático	tablete 100, 400mg

WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: Guia para Programa Nacional, 3ª edição revisada e aprovada pela STAG, Junho de 2004.

o bacilo persistente e diminuir o risco de falha no tratamento de 30 para 5% (Fox, 1975).

O tratamento atual utiliza uma combinação de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, e etambutol (Tabela I) (Global Alliance, 2001). Estes fármacos, considerados de primeira escolha, apresentam baixo custo, cerca de US\$10 a 20 para um período de 6 meses de tratamento. Todos os 4 fármacos são utilizados na fase inicial do tratamento, que duram dois meses e é conhecida como fase intensiva. Após este período, a isoniazida e a rifampicina continuam sendo administradas durante os 4 meses seguintes na fase de continuação.

Um grande problema na utilização desses fármacos é a adesão ao tratamento, freqüentemente baixa devido à sua duração, falta de informação e acompanhamento e aos diversos efeitos colaterais, tais como, náuseas, vômitos, asma, alterações visuais, cegueira, entre outros. Como consequência, tem-se o desenvolvimento de bactérias multiresistentes a esses fármacos, tornando assim, o tratamento ineficaz. Nesse caso, uma segunda linha de medicamentos (amicacina, capreomicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, canamicina, ofloxacino, ácido *p*-aminosalicílico e protionamida) é utilizada (Tabela II). No entanto, a utilização desses fármacos apresentam também desvantagens como, maiores efeitos colaterais, uma maior duração no tratamento - entre 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, que varia entre US\$ 1.500 e 3.000.

Até hoje, o progresso no desenvolvimento de novos fármacos tem sido impedido pela crença de que não há necessidade de novos fármacos e pelo alto custo do investimento associado à percepção de que o potencial do mercado global é insuficiente para garantir retorno ao investimento (Global Alliance, 2001). De acordo com os dados das indústrias farmacêuticas, o tempo e o custo para desenvolver um fármaco, desde o laboratório até o mercado são em torno de 12 a 16 anos, com um custo na faixa de US\$300 a US\$500 milhões, sendo os maiores gastos envolvidos com a fase clínica e marketing. Assim sendo, as indústrias farmacêuticas estima que o mercado potencial para os fármacos no combate à tuberculose retornaria cerca de US\$150 milhões por ano, lucro insuficiente para muitas empresas. Para se ter uma idéia da falta de novos fármacos no combate à tuberculose, desde a descoberta da rifampicina na década de 60, não foi desenvolvido nenhum novo fármaco planejado para o tratamento dessa doença, ao passo que, com relação à AIDS, de 1980 até os dias de hoje, foram desenvolvidos e comercializados 22 novos fármacos. No entanto, devido a TB ser atualmente um grave problema de

TABELA II
Fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose

Fármaco	Modo de ação	Dose Diária Recomendada		
		Quantidade (mg/Kg)	Mínima (mg)	Máxima (mg)
Amicacina	bactericida	15	750	1000
Capreomicina	bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacino	bactericida	10-20	1000	1500
Cicloserina	bacteriostático	10-20	500	750
Etionamida	bactericida	10-20	500	750
Canamicina	bactericida	15	750	1000
Ofloxacino	bactericida	7.5-15	600	800
Ácido <i>p</i> -Aminosalicílico	bacteriostático	150	8g	12g
Protionamida (Pt)	bactericida	10-20	500	750

WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: Guia para Programa Nacional, 3ª edição revisada e aprovada pela STAG, Junho de 2004.

saúde pública mundial, diversas iniciativas têm influenciado cada vez mais a pesquisa de novos fármacos nos últimos 15 anos.

Objetivos no desenvolvimento de fármacos anti-TB

Um novo tratamento para TB deveria oferecer, pelo menos, uma das seguintes melhorias sobre o regime existente:

- Diminuição da duração total do tratamento e/ou redução do número de doses a serem administradas.
- Melhoria no tratamento da TB multiresistentes, especialmente em pacientes resistentes à isoniazida e à rifampicina.
- Definição de um tratamento mais efetivo para tratar infecção latente de TB (pessoas que são assintomaticamente infectadas, havendo assim um risco contínuo de ativação da doença).

Diminuição da duração do tratamento

A descoberta de drogas mais potentes capazes de diminuir a duração total do tratamento com menores efeitos colaterais é de grande importância. A terapia hoje utilizada é longa e requer pelo menos 6 meses de tratamento, além de apresentar severos efeitos colaterais, tais como, náuseas, vômitos, asma, alterações visuais, cegueira entre outros, resultando assim em altas taxas de abandono ao tratamento. Como consequência, tem-se o desenvolvimento de bactérias multiresistentes a esses fármacos, tornando assim o tratamento ineficaz.

Melhorando o tratamento da TB multiresistente

Há uma necessidade crescente de fármacos que melhorem o tratamento da TB multiresistente (Bates, 1975). Por definição, a TB multiresistente é identificada quando o paciente não reage ao tratamento com a isoniazida e a rifampicina, os principais fármacos de primeira escolha. Assim sendo, esses pacientes devem ser tratados com uma combinação de fármacos de segunda linha que são significativamente mais caros e tóxicos e menos eficazes que os utilizados na terapia padrão (Iseman, 1993).

Melhorando o tratamento da TB latente

A pesquisa de novos fármacos para tratar TB latente recebeu pouca atenção até recentemente. Estima-se que cerca de um terço da população mundial, 1,7 bilhões de pessoas, estejam com TB latente no mundo e,

TABELA III
Importantes compostos em fase de testes clínicos

Fármaco	Classe	Laboratório	Fase Clínica
Rifalazila	Rifamicina	Kaneka Corporation	Phase II - abortado
Rifametano	Rifamicina	Societa Prodotti Antibiotici	Phase I
Moxifloxacino	Fluoroquinolona	Bayer	Phase II
Sitafloxacino	Fluoroquinolona	Daiichi Pharmaceutical	Phase III
Gemifloxacino	Fluoroquinolona	LG Chem-SmithKline Beecham	Phase III
Linezolida	Oxazolidinona	Pharmacia Corporation, Peapack, NJ	Phase I
PA-824	Nitroimidazol	PathoGenesis Inc	Phase I
R207910	Quinolona	Johnson and Johnson	Phase I

destas, entre 100 e 200 milhões desenvolverão a doença durante sua vida. De todos os fatores responsáveis pela progressão de TB latente à ativa, a infecção por HIV é o mais importante (Perlman, 1999). Por exemplo, em países de baixa incidência da doença, como nos Estados Unidos, a izoniazida tem sido usada para tratar TB latente em pessoas com alto risco de progressão da doença, como pessoas co-infectadas por HIV, mas esta intervenção tem limitações significativas.

Promissores fármacos no combate à tuberculose

Atualmente, promissores fármacos de diferentes classes de compostos estão em desenvolvimento, apresentando potencial aplicação no combate à tuberculose, destacando-se os fármacos mencionados na Tabela III, que dentre em breve, poderão ser introduzidos no mercado no combate à TB.

Oxazolidinonas

Oxazolidinonas são compostos cíclicos de 5 membros constituídos por um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um grupo carbonila em sua estrutura (Figura 1).

Até recentemente, a principal aplicação das oxazolidinonas era o seu emprego como auxiliador quiral em síntese assimétrica. No entanto, atualmente, diversas oxazolidinonas têm sido estudadas no tratamento de infecções bacterianas. A história dessa classe de compostos como fármaco começou em 1978 quando El DuPont de Nemours & Co. Inc. apresentou uma série de oxazolidinonas halogenadas com atividade contra certas bactérias em plantas (Figura 2). Após esta descoberta, foi desenvolvido o S-6123 (Figura 2) que apresentou uma pequena atividade *in vitro* contra certas bactérias presentes em seres humanos. A otimização desse composto, forneceu em 1987, duas oxazolidinonas, a DuP 721 e a DuP 105 (Figura 2) (Bozdogan, 2004), que apresentaram atividade por via oral; no entanto, devido a sua alta toxicidade, o desenvolvimento desses compostos foi interrompido (Brickner, 1996). Apesar desses problemas, a Pharmacia & Upjohn, Inc. (posteriormente Pharmacia Corporation e atualmente Pfizer) continuou a estudar essa classe de compostos e em 1996 sintetizou as oxazolidinonas não-tóxicas, como o derivado piperazínico PNU-100592, denominado eperezolida, o derivado morfólico PNU-100766, denominado linezolida e o análogo tiomorfolínico da linezolida PNU-100480 (Figura 2). Do estudo realizado pela Pharmacia & Upjohn, Inc., a linezolida foi a oxazolidinona que apresentou os melhores e os mais promissores resultados como

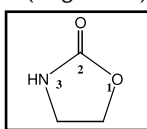


FIG. 1 - Estrutura geral das oxazolidinonas

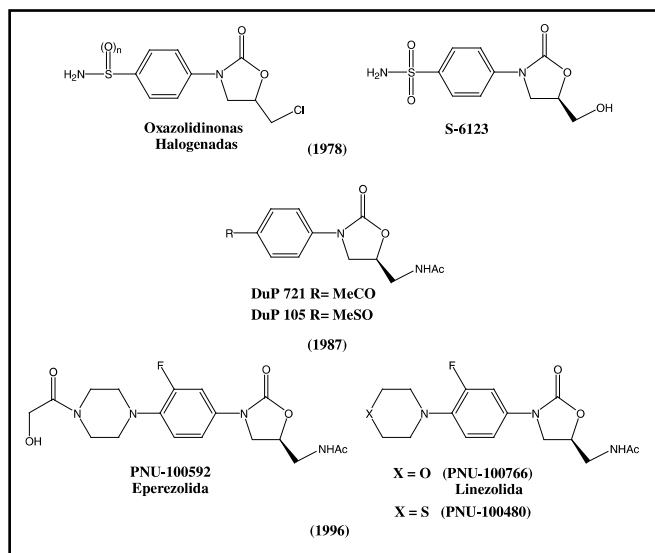


FIG. 2 - Estrutura das primeiras oxazolidinonas no combate às infecções bacterianas

sendo segura e eficaz contra diversos tipos de infecções bacterianas.

Devido a seus excelentes resultados, a linezolida (Figura 2) foi aprovada pelo FDA em 2000 e comercializada com o nome de Zyvox® em caso de infecções causadas por bactérias gram-positivas resistentes a diferentes tipos de antibióticos, tais como vancomicina e penicilina (Bozdogan, 2004). Esse fármaco foi aprovado também para o tratamento de infecções bacterianas agudas e tem apresentado promissores resultados, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra *M. tuberculosis* (Barret, 2000). A ação da linezolida é bacteriostática para a grande maioria das bactérias susceptíveis; no entanto, esse fármaco também apresenta atividade bactericida contra alguns pneumococcus.

Devido às promissoras perspectivas das oxazolidinonas na década de 90, inúmeras indústrias farmacêuticas, como Bayer, Zeneca, Roussel-Uclaf, Marion Merrell Dow e Glaxo realizaram importantes trabalhos nessa área, que contribuíram para estabelecer grupos farmacofóricos e um detalhado estudo da relação estrutura-atividade dessa classe de compostos (Figura 3).

Mecanismo de ação das oxazolidinonas

As oxazolidinonas atuam inibindo a síntese de proteínas bacterianas em um estágio inicial, apresentando um mecanismo de ação completamente diferente dos demais antibióticos, que em sua maioria atuam em fases mais avançadas da proliferação bacteriana. A inibição da síntese protéica bacteriana pelas oxazolidinonas é baseada no bloqueio da formação do complexo de iniciação (processo de translação bacteriana) (Figura 4) (Dutronec, 2005). Assim sendo, essa classe de fármacos liga-se diretamente à subunidade 50S ribossomal distorcendo assim, o local de ligação do tRNA^{fMet} e o sítio de interface com a sub-unidade 30S, inibindo assim, a síntese de proteínas bacterianas pelo impedimento da formação do complexo de iniciação 70S.

Uma grande vantagem da atuação da linezolida em relação a outros fármacos inibidores da síntese protéica bacteriana, é que esse fármaco não age bloqueando a fase terminal da tradução ou a enzima peptidil transferase. Como consequência, é menor a possibili-

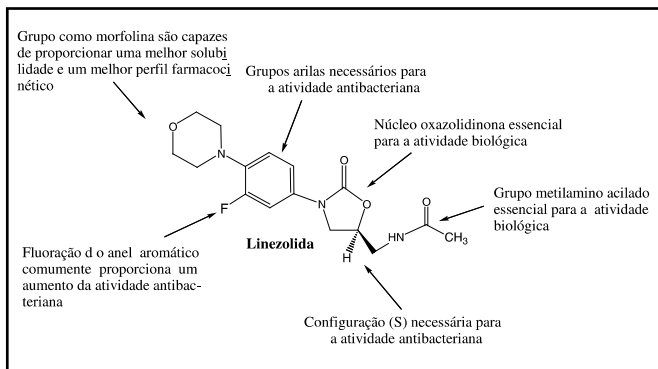


FIG. 3 - Relação estrutura-atividade da classe oxazolidinona

dade de se ocorrer resistência cruzada, ou seja, quando as bactérias desenvolvem simultaneamente, mecanismos de defesa a diferentes antibióticos (Brickner, 1996).

Propriedades farmacodinâmicas

A linezolid é ativa contra as bactérias Gram-Positivas aeróbicas, algumas bactérias Gram-Negativas e microorganismos anaeróbicos.

O mecanismo de ação da linezolid difere das outras classes de antibióticos como quinolonas, rifamicinas, tetraciclina e clorafenicol. Por essa razão não existe resistência cruzada entre a linezolid e esses fármacos. A linezolid é ativa contra patógenos que são sensíveis ou resistentes a esses antibióticos.

Propriedades farmacocinéticas

A administração da linezolid é na forma oral e é rapidamente absorvida e não é afetada pela ingestão de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 2 horas e a biodisponibilidade é de aproximadamente 100%.

Os principais metabólitos estão representados na Figura 5 (Slatter, 2001). A oxidação do anel da morfolina resulta primariamente em dois derivados inativos do ácido carboxílico de anel aberto. O metabolismo hidroxietil glicina (A) é o metabólito predominante e se forma por um processo não enzimático. O metabólito ácido aminoetoxicético (B) é menos abundante. A linezolid é excretada na urina principalmente como metabólito A (40%), como fármaco inalterado (30-35%) e como metabólito B (10%).

Devido ao metabolismo formado não ser enzimático, a farmacocinética da linezolid não esteve alterada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Até o presente momento, não foram feitos estudos em pacientes com insuficiência grave.

Oxazolidinonas no combate à tuberculose

Além da classe das oxazolidinonas apresentar atividade contra uma gama de infecções bacterianas, essa classe tem apresentado promissores resultados, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra *M. tuberculosis* (Barret, 2000). Por exemplo, Cynamon (Cynamon, 1999) e cols. testaram linezolid, eperezolid e PNU-100480 contra o *M. tuberculosis in vivo*, demonstrando que a linezolid foi menos ativa que PNU-100480 e isoniazida, sendo a atividade do PNU-100480 mais eficaz com o aumento da dosagem. Essa oxazolidinona foi também testada em combinação com rifampicina e isoniazida demonstrando ser equivalente à combinação rifampicina e isoniazida. Um outro trabalho realizado por Cyna-

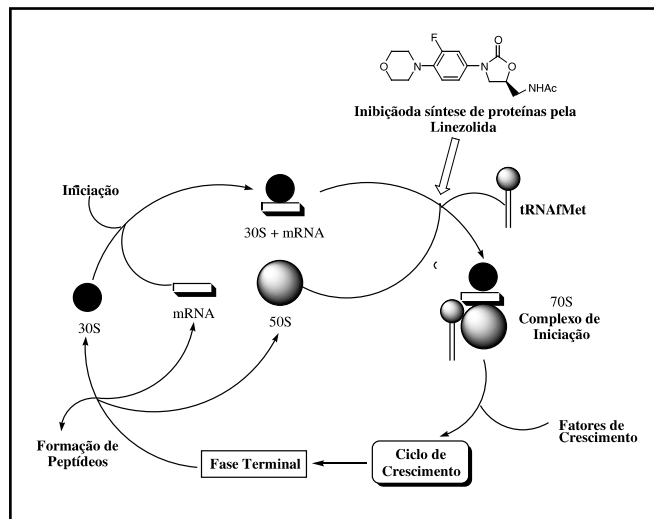


FIG. 4 - Mecanismo de ação das oxazolidinonas

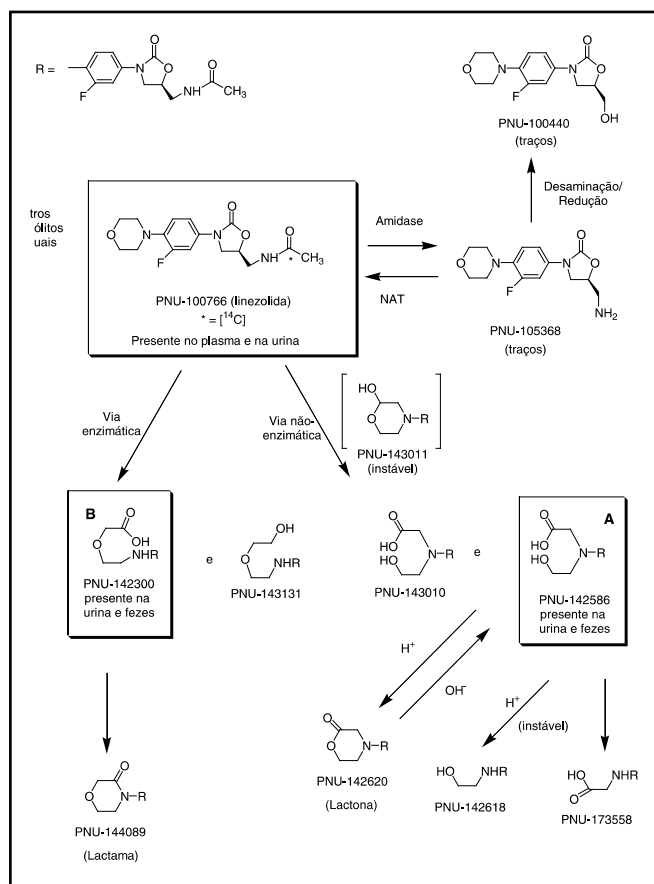


FIG. 5 - Metabólitos da linezolid

mon e cols. (Shoen, 2004) utilizando modelos animais foi a combinação do PNU-100480 com rifampicina, isoniazida e diferentes fluoroquinolonas, como levofloxacino, gatifloxacino e sparfloxacino, que foram capazes de reduzir significativamente a presença do *M. tuberculosis* nos pulmões de camundongos quando comparados com animais não-tratados.

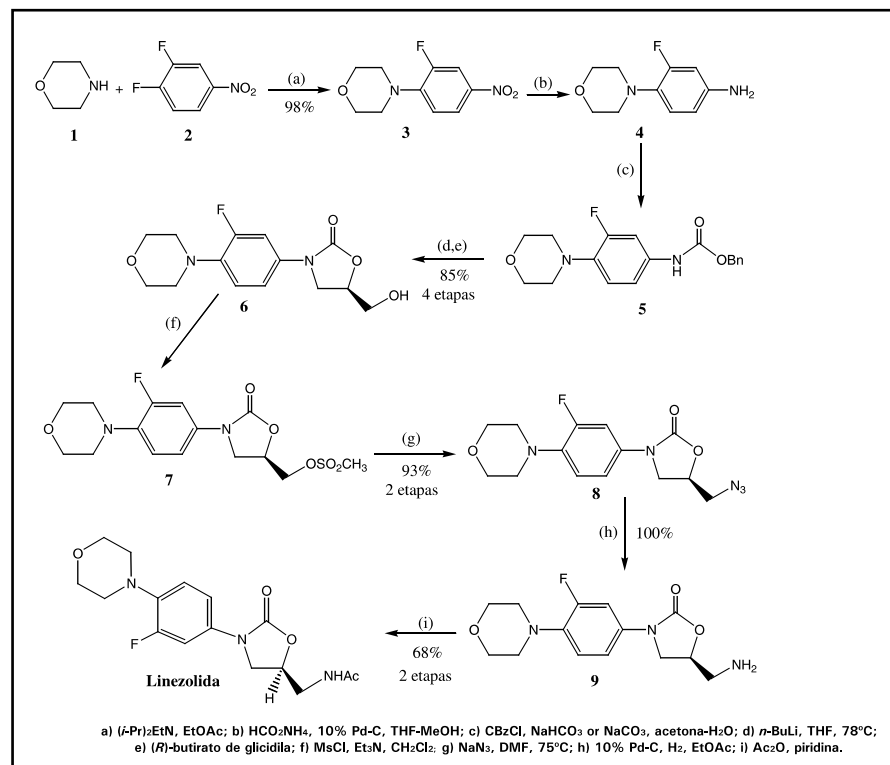
Um outro importante trabalho realizado nessa área foi realizado por Rodriguez e cols. (Rodriguez Diaz, 2003) baseando-se na combinação da linezolid com fluoroquinolonas, que foram capazes de combater, de maneira eficaz e em baixa concentração, a *M. tuberculosis* resistente a outras classes de medicamentos.

Síntese da linezolid

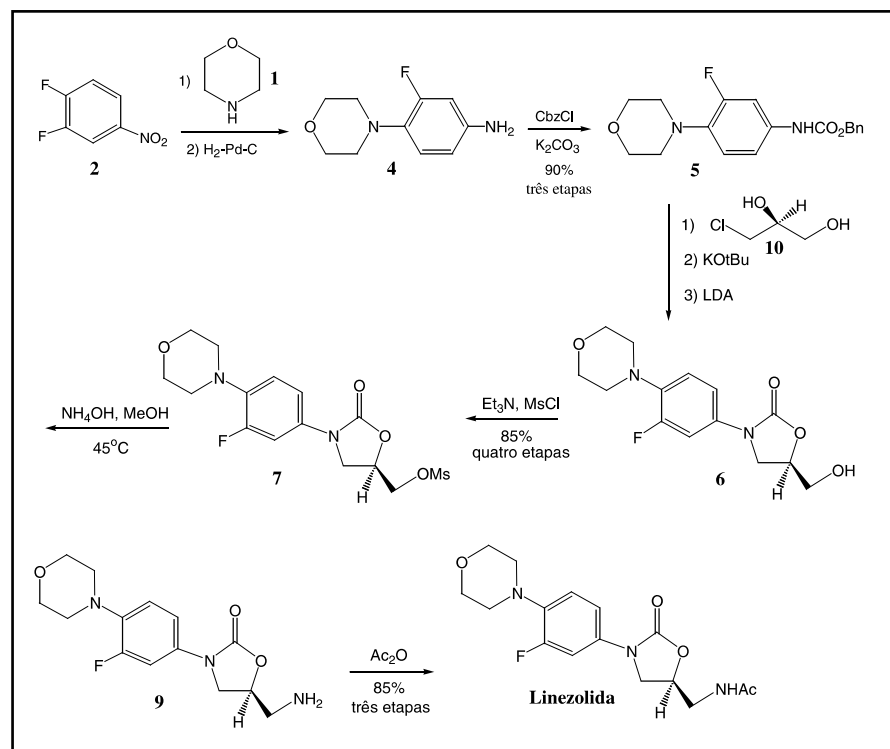
Uma grande limitação atual dessa classe de substâncias é o seu alto custo. No Brasil, por exemplo, o Zyvox® custa cerca de R\$ 835,00 (caixa com 10 comprimidos). Grande parte de seu elevado custo é devido a sua preparação que requer uma síntese em 9 etapas, bem como, reagentes caros como o butirato de glicidila, butil lítio, cloreto de mesila e paládio, além de reações que requerem condições especiais, como reações

de hidrogenação e litiação (Esquema 1) (Barbachyn, 2003).

A síntese da linezolid consiste na reação de acoplamento entre a morfolina **1** e 3,4-difluornitrobenzeno **2**, formando o composto **3** (Esquema 1). O grupo nitro do composto **3** é reduzido à amina (composto **4**) que por sua vez reage com cloreto de benzila para formar o intermediário **5**. A oxazolidinona **6** é formada, com rendimento de 85% e com alto excesso enantiomérico >99,7% ee, por meio da reação entre o intermediário **5**, *n*-BuLi e o (R)-butirato de glicidila. O composto **6** por sua vez, reage com cloreto de mesila, formando o composto **7** que reage com azida de sódio (escala laboratorial) ou potássio ftalimida (escala industrial), fornecendo o composto **8**. A linezolid é obtida após a redução do grupo azida (composto **9**) seguido da acetilação do grupo amino (Brickner, 1996).



ESQUEMA 1 - Síntese da linezolid



ESQUEMA 2 - Síntese alternativa da linezolid

Devido aos problemas técnicos da rota sintética anteriormente mencionada, uma rota alternativa foi proposta para a preparação em escala industrial da linezolid (Esquema 2) (Barbachyn, 2003). Essa rota sintética apesar de apresentar o mesmo número de etapas da síntese anteriormente descrita, envolve reagentes com menores custos e etapas reacionais com menores riscos de serem realizadas em escala industrial. Por exemplo, podemos destacar o diol **10**, substituído pelo butirato de glicidila e o hidróxido de amônio, substituído pela azida de sódio e hidrogenação em presença de paládio.

CONCLUSÃO

Apesar de a tuberculose ser uma antiga doença, existe atualmente poucos e antigos medicamentos utilizados em seu tratamento. Como consequência da falta de investimento no combate a essa doença, seu tratamento apresenta diversos problemas, como efeitos indesejados, tratamento prolongado e surgimento de microorganismos resistentes, sendo um grave problema de saúde pública mundial. Devido a esses problemas, faz-se necessária a busca de novos fármacos capazes de apresentar menores efeitos indesejados, maior eficácia, menor tempo de tratamento e custo reduzido. Neste contexto, a oxazolidinona é uma nova classe de compostos com promissoras perspectivas no combate à TB, que pode ser exemplificado pelo composto líder desta classe, o fármaco linezolid.

REFERÊNCIAS

1. Archuleta, S.; Murphy, B.; Keller, M.J. Successful Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* Endocarditis with Linezolid in a Renal Transplant Recipient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Transplant Infectious Disease*. 2004 (6): 117-119.
2. Barbachyn, M.R.; Ford, C.W. Oxazolidinone Structure-Activity Relationships Leading to Linezolid. *Angewandte Chemie*, 2003 (42): 2010-2023.
3. Barret, J.F. Linezolid, Pharmacia Corp. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2000 (1), 181-187.
4. Bozdogan, B.; Appelbaum, P.C. Oxazolidinones: Activity, Mode of Action, and Mechanism of Resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004 (23): 113-119.
5. Brickner, S.J.; Hutchinson, D.K.; Barbachyn, M.R.; Manninen, P.R.; Ulanowicz, D.A.; Garmon, S.A.; Grega, K.C.; Hendges, S.K.; Toops, D.S.; *et al.* Synthesis and Antibacterial Activity of U-100592 and U-100766, Two Oxazolidinone Antibacterial Agents for the Potential Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996 (39): 673-679.
6. Coker, R.J. Public Health Impact of Detention of Individuals with Tuberculosis: Systematic Literature Review. *Public Health*. 2003 (117): 281-287.
7. Cynamon, M.H.; Klemens, S.P.; Sharpe, C.A.; Chase, S. Activities of Several Novel Oxazolidinones Against *Mycobacterium tuberculosis* in a Murine Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999 (43): 1189-1191.
8. De Souza, M.V.N.; Almeida, M.V. Drogas Anti-HIV: Passado, Presente e Futuras Perspectivas. *Química Nova*. 2003 (26): 366-373.
9. De Souza, M.V.N.; Vasconcelos, T.R.A. Fármacos no Combate à Tuberculose: Passado, Presente e Futuro. *Química Nova*. 2005 (28): 678-682.
10. Dutronc, H.; Bocquentin, F.; Galpérine, T.; Lafarie-Castet, S.; Dupon, M. Le linézolide, premier antibiotique de la famille des oxazolidinones Linezolid, the first oxazolidinone antibiotic. *Médecine et maladies infectieuses* 2005 (35): 427-434.
11. Fancher, L.W.; Gessjr, R.D.; Wong, R.Y. Anomalous Ring Opening of N-aryl-2-oxazolidinones by Anhydrous Alkoxide: A Convenient Preparation of n-(alkoxyethyl)-2,6-disubstituted Anilines. *Tetrahedron Letters*. 1988 (29): 5095-5098.
12. Fox, W.; Mitchison, D.A. A Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1975 (111): 325-353.
13. Bates, J.H. Tuberculosis Chemotherapy. The Need for New Antituberculosis Drugs is Urgent. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995 (151): 942-943.
14. Jarvis, B.; Lamb, H.M. Rifapentine. *Drugs*. 1998 (56): 607-616.
15. Frederick, W.; Hartner, Jr. Oxazoles. In: Katritzky, A.R.; Ress, C.W.; Scriven, E.F.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* vol. 3, 1996, p 291-318.
16. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development: Scientific blueprint for TB drug development, 2001. (<http://www.tb Alliance.org>).
17. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents 2005. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=50 (25/11/05).
18. Iseman, M.D. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1993 (329): 784-791.
19. Miyazaki, E.; Miyazaki, M.; Chen, J.M.; Chaisson, R.E.; Bishai, W.R. Moxifloxacin (BAY12-8039), a New 8-Methoxyquinolone, is Active in a Mouse Model of Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999 (43): 85-89.
20. Munch, R. Robert Koch. *Microbes and Infections*. 2003 (5): 69-74.
21. Nannini, E.C.; Keating, M.; Binstock, P.; Samonis, G.; Kontoyiannis, D.P. Successful Treatment of Refractory Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Infection with the Addition of Linezolid and Mefloquine. *Journal of Infection*. 2002 (44): 201-203.
22. Perlman, D.C.; El-Helou, P.; Salomon, N. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Seminars in Respiratory Infections*. 1999 (14): 344-352.
23. Rodríguez Díaz, J. C. R.; Ruiz, M.; Lopez, M.; Royo, G. Synergic Activity of Fluoroquinolones and Linezolid Against *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003 (21): 354-356.
24. Shoen, C. M.; Destefano, M. S.; Sklaney, M. R.; Monica, B. J.; Slee, A. M.; Cynamon, M. H. Short-course treatment regimen to identify potential antituberculous agents in a murine model of tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004 (53): 641-645.
25. Slatter, J.G.; Stalker, D.J.; Feenstra, I.R.; Welshman, I.R.; Bruss, J.B.; Sams, J.P.; Johnson, M.G.; Sanders, P.E.; Hauer, M.J.; Fagerness, P.E.; Stryd, R.P.; Peng, G.W.; Shobe, E.M. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid Following an Oral Dose of [¹⁴C] Linezolid to Healthy Human Subjects. *Drug Metabolism and Disposition*. 2001 (29): 1136-1145.
26. Stover, C. K.; Warren, P.; Vandevanter, D. R.; Sherman, D.R.; Arain, T.M.; Langhorne, M.H.; Anderson, S.W.; Towell, J.A.; Yuan, Y.; McMurray, D.N.; Kreiswirth, B.N.; Barry, C.E.; Baker, W.R. A Small-Molecule Nitroimidazopyran Drug Candidate for the Treatment of Tuberculosis. *Nature*. 2000 (405): 962-966.
27. Styblo, K.; Meijer, J. Impact of BCG Vaccination Programmes in Children and Young Adults on the Tuberculosis Problem. *Tubercle*. 1976 (57): 17-43.
28. Yepes, J.F.; Sullivan, J.; Pinto, A. Tuberculosis: Medical Management Update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2004 (98): 267-273.

Endereço para correspondência
Marcus Vinícius Nora de Souza
E-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br