

5. DISCUSSÃO

Optamos pela terminologia padrão em vez de diagnóstico histológico devido as limitações da histopatologia, isoladamente, na classificação de um doente de hanseníase.

A CLASSIFICAÇÃO DE MADRID (1953) incluiu o grupo indeterminado, os tipos polares tuberculóide e virchoviano e o grupo dimorfo. Naquela época provavelmente eram considerados dimorfos os indivíduos realmente intermediários, ou seja, os atuais BB da classificação de RIDLEY & JOPLING (1966). Os atuais Tsecundários e BT eram considerados como tuberculóides (tuberculóide "minor e major") (WADE, 1936) e os BL e LL subpolares eram diagnosticados como virchovianos. A diferenciação histopatológica básica entre a faixa tuberculóide e a faixa virchoviana é a presença da célula epitelióide bem diferenciada na primeira e ausência desta na segunda, onde os granulomas são constituídos por macrófagos diferenciados não epitelióides. No grupo dimorfo o padrão é de um granuloma com células epitelióides pouco diferenciadas. Há dificuldades no diagnóstico diferencial histológico na faixa tuberculóide. Se reportarmos aos critérios de diferenciação histológica entre os TT e BT expostos por RIDLEY (1987), relacionados na introdução deste trabalho, veremos que as diferenças, exclusivamente microscópicas, são de pouca amplitude, e os valores dos parâmetros freqüentemente se sobrepõem. Parâmetros tais como diâmetro dos nervos comprometidos e erosão da epiderme valem quando positivos, pois sua ausência pode significar que apenas não estão representados naquele segmento de pele biopsiado. Disto deriva que o diagnóstico diferencial nesta faixa do espectro vai depender da avaliação conjunta do quadro clínico, da baciloscopia, da imunologia (reação de Mitsuda) e freqüentemente do quadro evolutivo. LASTÓRIA (1993) expõe muito bem esta situação no diagnóstico diferencial entre os BT reacionais e tuberculóides reacionais.

Um critério diferencial interessante é a baciloscopia. Partindo do princípio de que o tuberculóide polar teria a máxima capacidade de "clearance" bacilar, quando não encontramos bacilos nos cortes histológicos ou apenas raríssimos em segmentos de ramos nervosos (1+), consideramos o diagnóstico de hanseníase tuberculóide; valores mais elevados frente a um padrão histológico tuberculóide apontam para o diagnóstico de BT (dimorfo-tuberculóide). Este critério, no entanto também não é definitivo. Primeiramente porque tanto os autores sul-americanos (SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS, 1947) quanto RIDLEY (1987) consideram que os TRc ou Tsecundários podem em uma fase evolutiva apresentar baciloscopia positiva e posteriormente, através de episódios reacionais, apresentar um "clearance" bacilar eficiente, como os tuberculóides polares. Por outro lado, do ponto de vista teórico, temos de admitir que um BT em fase inicial da evolução poderá apresentar, frente a uma carga bacilar ainda pequena, um "clearance" bacilar ainda bastante eficiente, a ponto de formar granulomas tuberculóides com baciloscopia negativa. Assim enfatizamos que só o conjunto de informações clínicas, laboratoriais e evolutivas poderá definir exatamente a classificação do indivíduo no espectro da hanseníase, classificação essa que nem sempre é possível em uma análise baseada exclusivamente na histopatologia, daí optarmos pela terminologia **padrão histológico**.

Para os episódios de recrudescimento das lesões e/ou aparecimento de novas lesões específicas na vigência ou após o tratamento usamos apenas a terminologia reativação (SEHGAL et al., 1990; DESIKAN, 1995). Não empregamos a terminologia reação tipo 1 porque, na realidade, nem sempre do ponto de vista histológico e mesmo clínico estes episódios vieram acompanhados de sinais reacionais. Frequentemente a clínica era reacional e a histologia não. Esta discrepância já foi observada por RIDLEY & RADIA (1981). A avaliação da intensidade dos fenômenos congestivo-edematosos é difícil em nível histológico, e só alterações muito intensas são detectadas. Por outro lado, muitas vezes a biópsia é realizada quando o componente reacional já regrediu. WATERS & RIDLEY (1990) consideram que a reação tipo 1 pode estar relacionada com a quantidade de antígenos bacterianos presentes nos tecidos, sendo assim possível que quadros de reativação em lesões com menor quantidade de antígeno mostrem menor intensidade do componente reacional. Assim, embora reação, reacional e

reatividade praticamente signifiquem a mesma coisa do ponto de vista etimológico, preferimos empregar o termo reatividade, no sentido de recrudescimento de lesões, não necessariamente com sinais de "agudização" que estão implícitos quando falamos de reação tipo 1 ou quadro reacional.

Enfatizamos que o termo reativação foi empregado de maneira genérica para todo episódio de recrudescimento de lesões previamente regredidas com ou sem aparecimento de novas lesões. Quando a reativação se faz acompanhar de "fenômenos agudos" (congestão, edema, dissociação dos granulomas, deposição de fibrina, necrose etc.) usamos a terminologia reacional, e quando houve evidências de proliferação bacilar prévia ao episódio de reativação, em qualquer fase evolutiva, empregamos a terminologia recidiva.

Analisando os resultados a partir dos gráficos e tabelas, discutiremos inicialmente o gráfico 4. Neste gráfico nos restringiremos à comparação dos eventos dentro do esquema PQT e entre o esquema PQT e a sulfonoterapia (AM) por serem os grupos com número maior de indivíduos e com uniformidade dos medicamentos.

Os indivíduos submetidos ao esquema PQT e diagnosticados inicialmente como LL não apresentaram episódios de reativação com manifestações agudas. Os episódios reacionais dependem basicamente da capacidade do indivíduo de desenvolver reação de hipersensibilidade tardia. SCOLLARD (1993) refere que esta capacidade é presente no espectro da hanseníase do pólo tuberculóide ao subgrupo BB e que as manifestações granulomatosas, reflexas de uma eficiente capacidade imunocelular, podem se desenvolver díssociadas ou independentes de características que clínica, histopatológica e laboratorialmente definem hipersensibilidade tardia. Assim os indivíduos classificados inicialmente como LL neste grupo submetido à PQT, embora por definição (visto que desenvolvem reativações com outros padrões histológicos) não possam ser considerados como LL polares, não mostram nos episódios de reatividade sinais reacionais.

Neste mesmo grupo submetido à PQT, na faixa do espectro com possibilidade de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tardia, vemos que a maioria das reativações com padrão reacional ocorrem até os 24 meses de tratamento, predominando após este período reativações não reacionais. NAAFS &

WHEATE (1978) observaram que, pela monoterapia sulfônica, as reações ocorreram em maior porcentagem nos 6 primeiros meses. ROCHE et al. (1991) referem que 88% dos quadros reacionais com doentes dimorfos ocorrem nos primeiros 6 meses de tratamento. BECX-BLEUMINK & BERNE (1992) em multibacilares demonstram queda importante do número das reações a partir do 24º mês de tratamento, com quase metade dos episódios ocorrendo nos primeiros 6 meses.

Isto pode estar relacionado com a quantidade de antígenos disponíveis nos tecidos (RIDLEY & RADIA, 1981), ou seja, à medida que antígenos vão sendo reabsorvidos, há redução do estímulo a reações de hipersensibilidade. Infere-se a mesma conclusão do trabalho de ROCHE et al. (1991), que relacionam níveis elevados de anticorpos anti-PGL1 (antígeno glicolipídico fenólico) com grande quantidade de antígenos bacilares nos tecidos. A associação destes níveis de anticorpos anti-PGL1 com lepromina positiva implica 78% de reações tipo 1 em indivíduos portadores de hanseníase dimorfa em tratamento pela PQT. Também NAAFS & WHEATE (1978) acreditam que as reações possam se desenvolver a partir de um limiar de carga antigênica nos tecidos, que pode ocorrer espontaneamente ou em decorrência da destruição bacilar provocada pela ação medicamentosa. É mais ou menos a mesma postura de KATOCH et al. (1989), quando admitem que, em três grupos submetidos a esquemas terapêuticos diferentes, o grupo onde a rifampicina foi empregada no início do tratamento por sete dias consecutivos apresenta maior número de reações precoces (durante o tratamento) devido à ação bactericida mais eficiente e portanto com maior liberação de antígenos bacilares.

No grupo submetido ao tratamento exclusivamente pela sulfona a maior parte dos episódios de reativação, tanto reacionais como não reacionais, ocorreu após 24 meses de tratamento. Estes achados se contrapõem aos já citados dados de NAAFS & WHEATE (1978), mas pelo menos em relação aos episódios reacionais poderíamos supor que a ação bacteriostática menos eficiente da sulfona isoladamente levaria mais tempo para acumular antígenos necessários para o desencadeamento das reações. Como a maior parte das reativações ocorreu após alta (quimioterápica ou por abandono), lembraremos a colocação dos próprios

NAAFS & WHEATE (1978), que advogam ação imunossupressora da sulfona. No entanto em 6 destes doentes, casos 9, 12, 14, 16 e casos 37 e 60 (que não foram assinalados no gráfico 4 por dificuldades técnicas), os episódios de reativação corresponderam a recídivas e portanto o fator desencadeante da reativação (reacional ou não) seria a proliferação bacilar.

No gráfico 5 podemos observar que a baciloscopia não aumentou com a PQT, mas aumentou em dois indivíduos com menos de 24 meses tratamento (AM) na última biópsia e em quatro com mais de 24 meses de tratamento (2 AM e 2 outros).

Analisando a tabela 1; em relação ao comportamento dos indeterminados, verificamos que a imensa maioria evoluiu na faixa T (TT, BT, BTRc), com apenas uma exceção, que evoluiu para o subgrupo BB. A evolução de indivíduos indeterminados para a faixa tuberculóide mesmo na vigência do tratamento é um fato conhecido na prática clínica. De maneira geral a evolução para a faixa tuberculóide se faz em muito menos tempo (cerca de 2 anos) do que a evolução para a faixa virchoviana (cerca de 5 anos). Os indivíduos que assim evoluem apresentam maior resistência, o que implica reconhecimento mais rápido dos antígenos bacilares. No entanto, indivíduos permanecem indeterminados mesmo quando já respondem com formação de granulomas ao antígeno de Mitsuda. É possível que isto decorra de que, nesta fase, grande parte dos antígenos ainda estejam seqüestrados na rede de terminações nervosas cutâneas (KHANOLKAR, 1964; DESIKAN, 1995), sem exposição ao sistema imune, ou de que grande parte dos bacilos estejam íntegros principalmente em relação ao seu sistema de membranas, não expondo os antígenos necessários à indução da resposta imune. Deste modo a ação terapêutica exporia os antígenos e desencadearia a reação granulomatosa. Podemos assim inferir que dificilmente a ação terapêutica impediria a evolução dos indivíduos indeterminados Mitsuda positivos. Já os Mitsuda negativos, onde a resistência é menor, a reatividade imunocelular demora mais a se manifestar e os bacilos em proliferação são mais sensíveis as ações das medicações bacteriostáticas e bactericidas, de tal modo, que, paradoxalmente, a terapêutica pode agir com mais eficiência nos indeterminados Mitsuda negativos. É de se estranhar, pois, a evolução do indivíduo 16 para BB. Isto com grande

possibilidade indica resistência medicamentosa. Voltaremos a este caso quando analisarmos a evolução dos índices baciloscópicos e morfológicos.

Avaliando-se a evolução dos indivíduos com padrão TT na 1ª biópsia verificamos que também a imensa maioria apresentou episódios de reativação na faixa T. Primeiramente verifica-se que, apesar do tratamento e da resistência destes "tuberculóides", houve episódios de reativação, e alguns indivíduos com padrão TT, isto é, granulomas tuberculóides sem bacilos ou com raríssimos bacilos em ramos nervosos, evoluíram para padrão BT ou BTRc. Conforme já discutimos em relação à metodologia, a reação granulomatosa tuberculóide com um "clearance" bacilar efetivo pode ser apenas uma fase do processo evolutivo frente ao início da proliferação bacilar. De qualquer maneira a compreensão de episódios de reativação em indivíduos resistentes e na vigência do tratamento específico é difícil. Estes episódios poderiam ser desencadeados a partir da exposição de antígenos até então seqüestrados em locais imunologicamente não acessíveis (células de Schwann? axônio?) ou a novos episódios de proliferação bacilar, propiciados por variações cíclicas da imunidade celular ou a partir de bacilos persistentes. Um doente inicialmente com padrão TT evoluiu para BB. Também este indivíduo (14) vai ser analisado frente aos dados de evolução dos índices baciloscópico e morfológico.

De acordo com NAAFS & WHEATE (1978) e QPROMQLLA (1995), as reações tipo 1 são ocorrências espontâneas na hanseníase e não são necessariamente ligadas à ação terapêutica. Assim dois indivíduos já se apresentaram na biópsia inicial com padrão TRc, evoluindo posteriormente para padrão TT, podendo esta segunda manifestação significar reação tuberculóide menos intensa frente a menor quantidade de antígeno ou a não representação do quadro reacional na biópsia. Da mesma forma se pode pensar para a evolução dos indivíduos cuja primeira biópsia mostrou padrão BT ou BTRc, ou seja, todos apresentaram nas biópsias de reativação padrões entre TT e BTRc, mostrando com variações dentro da mesma faixa predomínio dos padrões reacionais, inclusive com 3, 4 e 5 episódios reacionais se sucedendo da maneira relatada por SOUZA LIMA & SOUZA CAMPOS (1947) e enfatizada por OPROMOLLA (1995) na análise de um caso descrito na era pré-sulfônica por Wade. Verifica-se tanto nos indivíduos

indeterminados como nos indivíduos da faixa tuberculóide (TT a BTRc) uma evidente tendência de as reativações permanecerem nesta faixa, havendo raras exceções que provavelmente caem na categoria da evolução descendente ("downgrading") definida por JOPLING (1978).

No subgrupo BB, incluindo os BBRc, verificamos também nítida tendência a episódios de reativação com manifestações agudas no sentido da faixa T. Um dos BB passa pelo padrão BT e na 38 biópsia mostra padrão BB novamente, porém regressivo. (É em geral difícil, dentro do grupo dimorfo, chegar pela avaliação do quadro regressivo ao padrão da manifestação ativa prévia.)

Já na faixa virchoviana observam-se reativações tanto no padrão BB como para a faixa T, e em 4 indivíduos após reativações de padrão BB o retorno ao padrão anterior BL ou LL. Pelas limitações da histopatologia no sentido de definir exatamente a classificação dos indivíduos no espectro, a análise de indivíduos que tendo o diagnóstico inicial de TT apresentam nas reativações padrões histológicos diversos e vice-versa, indivíduos com padrões dimorfos e até virchovianos na reativação apresentam padrão TT, fica prejudicada. No entanto, de modo geral observa-se que as reativações neste último grupo de indivíduos tendem a apresentar padrões histológicos na faixa tuberculóide do espectro, significando uma reação mais efetiva e justificando, em termos, a denominação de reação reversa. Fica também a sugestão que indivíduos deste grupo com padrão LL não seriam realmente virchovianos polares, mas sim dimorfos que na evolução prévia terapêutica sofreram progressivas alterações do padrão estrutural dos granulomas e das características das lesões clínicas no sentido do pólo virchoviano. Estes indivíduos seriam os virchovianos subpolares (RIDLEY, 1987), e esta característica evolutiva seria a melhor maneira, talvez a única, de detectá-los.

A real situação dos indivíduos que histologicamente mostraram características de piora sera melhor avaliada pela análise dos resultados dos índices baciloscópicos e morfológicos (Tabelas 2 e 3).

Como uma das perguntas deste trabalho é se um episódio de reativação é simplesmente uma reação imunológica ou uma recidiva, temos de valorizar a elevação evolutiva do IB. Partindo da premissa inicial verificamos que houve

elevação ampla do IB em 8 indivíduos (8, 9, 11, 12, 14, 16, 24 e 60), todos correspondendo a indivíduos inicialmente com IB=0 ou 1+ (Tabela 2).

No sentido da detecção de recidivas o IM é mais efetivo do que o IB, ao demonstrar a presença de bacilos típicos e provavelmente viáveis nos episódios de reativação. Assim observamos na tabela 3 que em 5 indivíduos, nos episódios de reativação, detectaram-se bacilos típicos, inclusive em um doente onde o IB inicial foi igual a 0 (zero).

Em geral se consideram piora evolutiva no IB diferenças a 2+ em esfregaços cutâneos ou biópsias consecutivas (BECX-BLEUMINK, 1992; JAMET, 1995; JOB, 1995), representando uma margem de segurança contra problemas de amostragem, da acuidade do examinador, do número de seções histológicas ou dos espécimes examinados.

Na tabela 2 verifica-se que, nos indivíduos com baciloscopia negativa na biópsia inicial, a reativação, em 4 deles, foi acompanhada por evidente aumento do IB, e a tendência nas biópsias subseqüentes foi a redução ou a negativação deste índice. Também nos indivíduos com IB=1+ na biópsia inicial, três indivíduos mostraram aumento do IB na reativação. Na seqüência crescente dos valores do IB para a 1ª biópsia vemos que a tendência é redução ou manutenção do IB, com exceção de um indivíduo cujo IB variou de 6+14+14+16+15+ em cinco biópsias consecutivas.

Analisando a tabela 5, em que se relacionam padrão histológico e IB das 179 biópsias, calculando-se a porcentagem de biópsias (nos diversos padrões) para cada IB, verificamos que os percentuais mais elevados situam-se na faixa dos IB mais baixos para os padrões histológicos de I—>BT. Estes mesmos valores para os padrões BTRc-BB tendem a ocupar uma faixa intermediária, enquanto para os padrões BBRc/BL e LL deslocam-se para uma faixa à direita, abaixo dos IB mais elevados.

Na tabela 5.1, quando agrupamos os padrões histológicos de I a BBRc e BL/LL em relação a IB negativos e IB positivos, observamos uma associação estatisticamente significativa.

Podemos também observar que, quanto mais elevados os IB iniciais, maior a tendência nas biópsias subseqüentes a apresentarem IB relativamente altos quando comparados com os indivíduos onde os IB positivos iniciais são baixos, embora sem base estatística.

Esta avaliação global é mais ou menos lógica e esperada, dada a relação entre padrões histológicos e capacidade de "clearance" bacilar. Há no entanto discrepâncias como biópsias com padrões BT e BTRc atingindo IB de 4 e 5 +, ou biópsias com padrões BB, BL e LL com IB negativo. No 1º grupo acima, apesar do IB elevado, o padrão granulomatoso com células epitelióides bem diferenciadas não permite classificar as biópsias fora da faixa tuberculóide, podendo este evento significar uma fase de proliferação bacilar progressiva em um doente BT com tendência a piora; na 2ª condição seguramente estamos diante de biópsias de lesões residuais de indivíduos anteriormente multibacilares.

Em geral os indivíduos BULL na biópsia inicial apresentam IB muito elevado, mantendo-se ainda elevado mesmo na vigência do tratamento, inclusive em recidivas, mas dificilmente serão repetidos os valores iniciais. Por outro lado, JAMET (1995) comenta que os indivíduos que iniciaram o tratamento com IB 4+ (esfregaços cutâneos) persistem com IB elevados mesmos após 24 doses de PQT. Para este autor, quanto mais alto o IB inicial maior será a probabilidade de existência de bacilos persistentes, e esta é uma das colocações do WHQ/CTD/LEP/94.1.

Nesta fase da discussão cabe uma análise evolutiva mais particularizada para cada um dos indivíduos que apresentou evidências de piora histopatológica, e/ou piora baciloscópica e/ou detecção de bacilos típicos, na evolução a partir da biópsia inicial.

Segundo o Quadro III podemos sugerir as seguintes interpretações no referente à evolução:

Indivíduo 8: Na vigência do tratamento, proliferação bacilar, e 14 meses após episódio de reativação com padrão tuberculóide e IB=0. Dois fatores interessantes: a PQT-MB não impediu a transformação tuberculóide, e obviamente não houve

resistência medicamentosa, mas provavelmente proliferação de bacilos até então localizados em sítios protegidos (células de Schwann?).

Indivíduo 9: Proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) estimulando episódio reacional. Seguramente não se tratava de indivíduo tuberculóide polar (TT) e a evolução demonstra recidiva com padrão reacional.

Indivíduo 11: Proliferação bacilar na vigência do tratamento (AM) estimulando episódio reacional. Após a PQT, com 6 meses de alta, novo episódio não reacional de difícil interpretação. Não cabe aqui a denominação recidiva no primeiro episódio porque ocorreu durante o tratamento, provavelmente significando resistência medicamentosa. Não se trata de um indivíduo tuberculóide polar (TT).

Indivíduo 12: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva sem padrão reacional. Também aqui não se trata de um indivíduo tuberculóide polar (TT).

Indivíduo 14: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva. Seguramente não se tratava inicialmente de um tuberculóide polar e a evolução pós-parada da medicação sugere piora histológica e clínica.

Indivíduo 16: Provável proliferação bacilar após interromper o tratamento (AM) com recidiva e piora histológica e clínica.

Indivíduo 24: Pós-120 meses de tratamento (AM) mantém proliferação bacilar (bacilos típicos) estimulando reativações reacionais e não reacionais. Altamente sugestivo de resistência medicamentosa.

Indivíduo 60: Mantém proliferação bacilar durante tratamento com AM, estimulando episódios de reativação de padrão BT não reacional. Com a PQT-PB ainda apresenta episódio de reativação de padrão TT. Os dois primeiros episódios sugerem resistência medicamentosa.

Indivíduo 37: Mantém proliferação bacilar na vigência do tratamento (AM), estimulando episódios de reativação não reacionais. Resistência medicamentosa?

Indivíduo 51: Multibacilar mantém proliferação bacilar durante tratamento (AM) com episódios reacionais. Apresenta piora histológica e clínica assumindo

características virchovianas. Com a PQT-MB, após 6 meses mostra quadro na faixa virchoviana regressivo. Resistência medicamentosa ao AM.

Os resultados expostos e a discussão dos mesmos responderam em grande parte às indagações da proposição, e mostraram algumas características interessantes do comportamento dos indivíduos frente ao tratamento.

Assim confirmamos que a exata classificação dos doentes no espectro da hanseníase vai depender do conjunto de dados clínicos, histopatológicos, baciloscópicos e imunológicos como também do comportamento evolutivo, principalmente no referente à confirmação da polaridade. A inter-relação entre imunidade celular e carga bacilar é um processo dinâmico, tendendo a ser modificada dentro da evolução natural da doença ou por interferência da terapêutica, e a evolução histopatológica mostra aparentes discrepâncias e incoerências (Tabela 1) que podem ser entendidas dentro dos conhecimentos atuais de patogenia da doença.

As reativações do ponto de vista histológico podem apresentar quadros reacionais ou não, sendo interessante que para o grupo submetido a PQT a maior parte dos episódios reacionais se situa nos primeiros 24 meses de evolução, correspondendo na maioria das vezes ao período de tratamento. Baseando-se na colocação de alguns autores (RIDLEY & RADIA, 1981; NAAFS & WHEATE, 1978; KATOCH et al., 1989; ROCHE et al., 1991) é bem provável que a carga antigênica necessária ao desenvolvimento do episódio reacional seja provida pela eficiente ação bacteriostática e bactericida da PQT. Nas fases mais tardias a reabsorção dos antígenos propiciaria episódios de reativação das lesões sem caráter reacional. Já nos indivíduos submetidos a monoterapia sulfônica os episódios de reativação reacionais são bem mais tardios, talvez decorrentes de uma ação bacteriostática mais lenta deste medicamento e acúmulo mais lento de antígenos nos tecidos.

Não encontramos diferenças histopatológicas entre os episódios de reativação por recidiva e aqueles sem recidiva. As evidências de recidiva ficaram exclusivamente em nível baciloscópico, ou seja, aumento do IB ou permanência ou aparecimento de bacilos típicos nas biópsias das reativações.

Não encontramos evidências de recidiva no material examinado em indivíduos submetidos a PQT; esta evolução só ocorreu em indivíduos tratados pela sulfona ou outros esquemas.

Não havendo diferenças histopatológicas e seguramente clínicas entre os dois fenômenos recidiva e reativação aguda (reação tipo 1, reação reversa) inclusive algumas lesões bacteriologicamente consideradas como recidiva, mostrando padrão reacional, fica difícil admitir causas diversas para fenômenos absolutamente semelhantes.

Isto nos leva a considerar bastante a postura de OPROMOLLA (1994), que sugere que todo episódio de reativação responde à proliferação bacilar, propiciada por resistência medicamentosa ou proliferação de bacilos persistentes.

A intensidade do episódio dependeria da resistência imunocelular do indivíduo e da quantidade de antígeno previamente acumulado nos tecidos (ROCHE et al., 1991).

É possível que o baixo índice de recidivas observado no segmento da PQT (MB=0,02 a 0,8/100 e PB=0,65 a 3,0 pessoa-anos) (WHO/CTD/LEP/94.1) se deva a ausência de resistência medicamentosa e a redução dos bacilos persistentes durante o período do tratamento.

Também é provável que a proliferação de bacilos persistentes pós-alta terapêutica, neste grupo de doentes, encontre a imunidade mediada por células mais eficiente, caracterizando o reencontro da imunidade com o antígeno pós-cura. JOB (1995) sugere esta melhora imunológica inclusive para virchovianos, e esta assertiva tem base experimental. Na inoculação do *M. leprae* no coxim plantar do camundongo, a proliferação bacilar é limitada a um "plateau" e não se consegue desenvolver proliferação bacilar pelo mesmo tipo de inoculação na pata contralateral (SHEPARD, 1960; SHEPARD et al., 1982).