

Leishmaniose cutânea no Norte da Argentina. Fatores de risco identificados num estudo caso-coorte em três municípios de Salta

Cutaneous leishmaniasis in Northern Argentina. Identification of risk factors in a case-cohort study of three municipalities in Salta

Sergio Sosa-Estani¹, Elsa Leonor Segura², Adolfo Gomez¹, Oscar Daniel Salomón¹, Mario Peralta³, Virgilio Coutada³ e Luis Medina Ruiz³

Resumo Este trabalho tem como objetivo avaliar fatores considerados de risco para adquirir leishmaniose cutânea em Salta, área de maior transmissão da Argentina. Aplicou-se um estudo de caso-coorte com observações entre junho de 1989 e dezembro de 1992. Aos casos e aos controles selecionados se realizou: a) um questionário sócio-demográfico; b) descrição das características da vivenda e peridomicílio; c) um exame físico de pele e mucosa nasal e bucal; d) intradermorreação de Montenegro. A análise multivariada mostrou um risco significativo para fatores extradomiciliares (realizar atividades de vaqueira, dormir no lugar de trabalho, ir caçar) e domiciliares (dormir fora do quarto, presença de três ou mais suínos no quintal da casa e existência de janelas sem fechaduras). Esta associação permitiu pela primeira vez em Salta (Argentina), identificar fatores de risco vinculados com a transmissão de leishmaniose na unidade domiciliária.

Palavras-chaves: Leishmaniose tegumentar. Fatores de risco.

Abstract The objective of this work was evaluate risk factors for acquiring cutaneous leishmaniasis in Salta, the region with the greatest indices of transmission in Argentina. A Case-cohort study was realized from June 1989 to December 1992. The procedures performed on cases and controls included: a) socio-demographic questionnaire; b) domestic and peridomestic environment description; c) physical exam of skin and nasal and oral mucosal; d) Montenegro Skin Test. Multivariate analysis showed a significant risk for factors outside the home (cattle management, hunting, sleeping at the work place) and while at home (sleeping outside of the bedroom, presence of three or more pigs in the yard and windows that cannot be locked in the closed position). This association allowed the identification of risk factors linked to the transmission of leishmaniasis in the home for the first time in Salta (Argentina).

Key-words: Tegumentary leishmaniasis. Risk factors.

A leishmaniose é uma doença endêmica classificada como enfermidade tropical. Estima-se que 350 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença e que aproximadamente 12 milhões de pessoas no mundo estão afetadas por esta doença^{37,38}.

A identificação dos fatores de risco da transmissão da leishmaniose é importante, já que incentiva as precauções para não contrair a doença. Mais ainda quando as medidas preventivas, para esta parasitose transmitida por insetos, não são facilmente extrapoláveis entre focos, as atividades antivetoriais não têm sido recomendadas na América Latina.

Paterson em 1916 descreveu em Tucuman, o primeiro caso com diagnóstico clínico e parasitológico²¹ na Argentina. A forma clínica predominante encontrada tem sido a leishmaniose mucocutânea (LMC)^{24,31,33}. Até o momento a identificação de parasitas, isolados de pacientes da Argentina, indica que estes pertencem ao complexo *brasiliensis*^{5,6,24,31}. *Lutzomia intermedia* é considerado o principal vetor com suspeita da *Leishmania* na região^{27,29}. As moradias próximas aos rios com bosque secundário e com animais domésticos ajudaram a aumentar a propagação de *Lu intermedia* no domicílio e peridomicílio, tanto em ambientes rurais como periurbanos²⁸.

1. Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-Epidemias, 2. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Secretaría de Salud, Ministerio de la Salud de Argentina y Acción Social de la Nación, Buenos Aires, Argentina; 3. Ministerio de la Salud de la Provincia, Salta, Argentina.

Apoio Financeiro: Training and Research on Tropical Disease (TDR) UPND/WB/WHO/TDR. Ministerio de la Salud de la Argentina.

Endereço para correspondência: Dr. Sergio Sosa-Estani. Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias (CeNDIE). Av. Paseo Colón 568, (1063) Buenos Aires, Argentina.

Telefax: 54 11 4331-2536

e-mail: ssosaestani@abaconet.com.ar

Recebido para publicação em 22/06/99

Em 1984, houve uma epidemia no norte de Salta. A partir de 1988, os casos em todo o país foram diminuindo, voltando a seu padrão endêmico normal até 1997. Neste ano, observou-se um incremento na Província de Salta onde notificaram-se 273 casos, de um total de 379 notificados em

todo país. Estes focos estão atualmente em estudo, porém, até agora este incremento é atribuído às atividades de desmatamento.

O objetivo deste trabalho é avaliar fatores considerados de risco para adquirir leishmaniose cutânea na área de maior transmissão na Argentina.

MATERIAL E MÉTODOS

Área de estudo. A área do estudo localiza-se na região nordeste da Província de Salta, Argentina (22°30' - 24°10' Sul, 63°10' - 64°25' Oeste) em três municípios, General Mosconi e Embarcación (Departamento de San Martín) e Pichanal (Departamento de Orán). Com um território de aproximadamente 6.400km² e 40 mil habitantes. Corresponde à região fitogeográfica da *Yunga*²². A temperatura varia entre valores absolutos com mínima de 0°C e a máxima de 40°C, com registro de chuvas de 800-1000mm anuais¹³.

Desenho do estudo. Aplicou-se um estudo de caso-coorte, no qual a obtenção dos casos e dos controles surgiu da população residente na área de estudo, observada entre junho de 1989 e dezembro de 1992. Foram selecionados aleatoriamente dois controles para cada caso.

Definiu-se como *caso* o paciente com diagnóstico de leishmaniose cutânea, clínico e/ou parasitológico e epidemiológico, entre 1989 e 1992. O antecedente clínico consistiu no achado de lesões consideradas típicas com intradermorreação de Montenegro (IRM) reativa e sem antecedentes prévios, nem cicatrizes suspeitas. O diagnóstico parasitológico foi feito com: a) exame direto; b) cultura de aspirados e biópsias; c) inoculação em hamsters³⁰. Empregaram-se como critérios de exclusão: existência de antecedentes mucosos e/ou antecedentes cutâneos e estar morando na zona num período menor a um ano.

Definiram-se como *controles* pessoas selecionadas aleatoriamente para cada caso, com a mesma idade, aproximadamente 5 anos, sexo e local de residência, que apresentaram IRM não reativa em, pelo menos, dois estudos durante o acompanhamento. Foram excluídos os imigrantes residentes na zona, com data posterior a 1988 e os pacientes que apresentaram antecedentes e/ou sinal de lesão cutânea ou mucosa.

Tamanho da amostra. A amostra constituiu na totalidade de casos que tiveram diagnóstico de

leishmaniose no período do estudo com a atribuição de controles com a relação 2 controles: 1 caso.

Inquérito. Nos casos e controles selecionados realizou-se: a) um questionário sociodemográfico referente à estrutura familiar, atividades e comportamentos laborais e/ou domésticos que poderiam implicar um risco; b) inquérito sobre as características da moradia e o seu entorno; c) exame físico, de pele e mucosas nasal e bucal; d) IRM³⁶. O questionário e o inquérito desenvolveram-se *ad hoc*.

Análise dos dados. Considerou-se uma associação estatisticamente significativa, para um nível de confiança de 90%.

Estimativas de risco: estimou-se a Proporção Atribuível (PA)²⁶ percentagem de atribuição da exposição (variável independente) na produção do fenômeno observado (variável dependente, leishmaniose cutânea).

$$PA = I_1 - I_0 / I_1$$

Onde:

I_1 = número de casos entre os expostos

I_0 = número de casos entre os não expostos

O risco de adquirir leishmaniose cutânea foi calculado com *odds ratio* (OR), realizando uma análise pareada.

Construíram-se dois modelos multivariados para estimar o risco de infecção e adoecer de leishmaniose. Um modelo vinculado a hábitos humanos e outro vinculado a características da unidade domiciliar (domicílio e peridomicílio). Selecionaram-se as variáveis que amostraram risco significativo ($p < 0,10$) na análise bivariada pareada. A construção do modo foi realizado, incorporando as variáveis uma a uma e aplicando o Lrtest (STATA), para selecionar as variáveis que explicam o melhor modelo de risco para adquirir leishmaniose cutânea.

Os dados foram ordenados e analisados com Epiinfo 6.04, 1996, Statics/Data Analysis STATA 4.0 (1984-1995).

RESULTADOS

Definiram-se 30 pacientes como casos, pareando por idade, sexo e local de residência e 60 controles.

Dos pacientes, 26,7% tinham menos de 20 anos, 63,3% pertenciam ao sexo masculino e 50% moravam em setores periurbanos (Tabela 1).

Analisaram-se variáveis relacionadas com hábitos pessoais e fatores ambientais. As variáveis reuniram-se em 5 grupos: a) hábitos pessoais laboráveis; b) hábitos pessoais em extradomicílios; c) hábitos

pessoais na unidade domiciliar; d) características ambientais peridomiciliares; e) características da unidade domiciliar.

Entre os fatores considerados de risco, já estudados, os mais frequentes (>70%) foram: exercer atividades domésticas no campo, presença de passagem de rio a menos de 200m da casa, apanhar lenha, distância entre as casas menor que 50m, presença de 10 ou mais aves na casa, presença de matagal a menos de 200m da

Tabela 1- Leishmaniose mucocutânea. Distribuição dos casos e controles, por idade, sexo e local de residência. Pichanal, Embarcación e General Mosconi, Salta, Argentina, 1989-1992.

Característica	Casos n=30		Controles n=60	
	nº	%	nº	%
Grupo de idade				
00-19	8	26,7	17	28,3
20-49	17	56,7	32	53,3
≥ 50	5	16,7	11	18,3
Sexo				
masculino	19	63,3	38	63,3
Município				
Pichanal	12	40,0	24	40,0
Embarcación	15	50,0	30	50,0
General Mosconi	3	10,0	6	10,0
Setores				
rural	15	50,0	30	50,0
periurbano	15	50,0	30	50,0

residência e existência de janelas sem fechos na casa. Entre os menos freqüentes (< 20%) podemos mencionar: realização de atividades pecuárias, analfabetismo, permanência maior que dez horas fora do domicílio, o não combate dos insetos, presença de três ou mais porcos e de 3 três ou mais animais como gatos, cabras ou equinos na vivenda, eliminação de dejetos sem tratamento e realização de atividades não rurais.

A atribuição a uma determinada exposição para sofrer leishmaniose (Proporção Atribuível), quando a mesma foi superior a 50%, observou-se em: presença de 3 ou mais suínos na casa, dormir fora do quarto, realização de atividades domésticas no mato, caça, permanência de 10h diárias fora do domicílio, dormir no lugar de trabalho e realização de atividades pecuárias (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da freqüência de casos expostos e não expostos aos fatores considerados de risco. Proporção atribuível dos fatores de risco para adoecer de leishmaniose.

Variáveis	Casos expostos			Casos não expostos			Proporção atribuível
	nº	total	%*	nº	total	%**	
Antecedentes laborais							
realizar atividades pecuárias	9	15	60,0	21	75	28,0	53,33
permanência > 10h diárias fora da casa	9	14	64,3	21	76	27,6	57,02
dormir no lugar de trabalho	11	19	57,9	19	71	26,8	53,78
Hábitos extradomiciliares							
realizar atividades domésticas no mato	28	77	36,4	2	13	15,4	57,69
caçar	12	20	60,0	18	70	25,7	57,14
Hábitos domiciliares							
dormir fora do quarto	20	41	48,8	10	49	20,4	58,16
Características da unidade domiciliar							
presença de 3 ou mais suínos na casa	8	11	72,7	22	79	27,8	61,71
presença de 3 ou mais equinos na casa	2	2	100,0	28	88	31,8	68,18
janelas não vedadas	25	65	38,5	5	25	20,0	48,00

*Proporção dos casos entre os expostos. **Proporção de casos entre os não expostos.

O OR foi significativo entre os antecedentes laborais para: realizar atividades pecuárias, permanecer mais de 10h fora do domicílio e dormir no lugar de trabalho. Para os antecedentes de hábitos extradomicílios, o OR foi significativo para as variáveis: realizar atividades domésticas no mato, buscar água e caçar. Para as características da unidade domiciliar foi: presença de três ou mais suínos e/ou equinos na moradia, provisão de água em ambiente extradomiciliar e existência de janelas sem fechaduras. Para os hábitos domiciliares foi: dormir fora do quarto e não combater os insetos. Entre as características peridomiciliares, o OR foi

significativo para: presença de mato alto e culturas a menos de 200m da casa (Tabela 3).

O modelo multivariado de associação de risco, referido em fatores extradomiciliares, tem mostrado a permanência com um nível de confiança de 95%, nas variáveis: realizar atividades pecuárias, dormir no lugar de trabalho e caçar. Para o modelo de fatores relacionados com a unidade domiciliar tem permanecido com risco significativo: dormir fora do quarto, presença na casa de 3 ou mais suínos na casa e janelas não vedadas (Tabela 4).

Tabela 3 - Distribuição da frequência de exposição aos fatores considerados de risco nos casos e nos controles. Indicador de risco, OR (Intervalo de Confiança). Salta, Argentina, 1989-1992.

Variáveis	Casos expostos (n=30)		Controles expostos (n=60)		OR (IC) Conf 95%
	nº	%	nº	%	
Antecedentes laborais					
realização de atividades pecuárias	9	30,0	6	10,0	4,64 (1,22-17,64)
permanência > 10h diárias fora da casa	9	30,0	5	8,3	2,35 (1,06-5,19)
dormir no lugar de trabalho	11	36,7	8	13,3	4,14 (1,28-13,43)
Hábitos extradomiciliares					
realizar atividades domésticas no mato	28	93,3	49	81,7	3,69 (0,72-18,97)
buscar água	15	50,0	19	31,7	3,79 (1,00-14,33)
caçar	12	40,0	8	13,3	4,00 (1,38-11,56)
Hábitos domiciliares					
dormir fora do quarto	20	66,7	21	35,0	6,29 (1,70-22,45)
não combater os insetos	7	23,3	7	11,7	2,55 (0,71-9,11)
Características ambientais					
presença de mato alto entorno da casa	17	56,7	48	80,0	2,90 (0,85-9,87)
Características da unidade domiciliar					
presença de 3 ou mais suínos na casa	8	26,7	3	5,0	2,38 (1,14-4,94)
presença de 3 ou mais equinos na casa	2	6,7	0	0,0	3,76 (0,90-15,73)
provisão de água desde o extradomicílio	20	66,7	30	50,0	2,70 (0,83-8,71)
janelas não vedadas na casa	25	83,3	40	66,7	2,93 (0,88-9,71)

Tabela 4 - Modelos multivariados de associação de risco, para adquirir leishmaniose mucocutânea. Salta, Argentina, 1989-1992.

Modelos	Casos expostos (n=30)		Controles expostos (n=60)		OR (IC) Conf 95%
	nº	%	nº	%	
Variáveis do modelo para fatores vinculados com o extradomicílio					
realizar atividades pecuárias	9	30,0	6	10,0	7,4 (1,44-37,94) **
dormir no lugar de trabalho	11	36,7	8	13,3	8,26 (1,72-39,74) **
caçar	12	40,0	8	13,3	4,07 (1,12-14,68) *
Variáveis do modelo para fatores vinculados com o domicílio e o peridomicílio					
dormir fora do quarto	20	66,7	21	35,0	6,93 (1,71-28,09) **
presença de 3 ou mais suínos na casa	8	26,7	3	5,0	5,05 (1,03-24,54) *

DISCUSSÃO

Neste trabalho, descrevemos fatores de risco para adquirir leishmaniose tegumentar no norte de Salta, Argentina. Anteriormente, nesta mesma área, descrevemos a ocorrência da sua transmissão em setores periurbanos, rural e com localização na unidade domiciliar, além do ambiente silvestre.

A observação de PA elevada em variáveis vinculadas com espaços ou hábitos, tanto fora da unidade domiciliar, como no interior da mesma, coloca de manifesto a existência de fatores combinados em ambos os ambientes atribuíveis na geração de casos de leishmaniose, com vetores exófilos e endófilos.

A elevada frequência de situações que põe em contato o homem com o ambiente silvestre (caça), aflora o perfil do risco da população residente na área de estudo conservando a forma tradicional de transmissão no âmbito silvestre. Porém, o fator localização de mato

primário nos arredores da moradia no âmbito rural e mato secundário no âmbito periurbano, é também uma situação tradicionalmente descrita como risco para infestar-se com leishmaniose tegumentar americana, confirmando-se neste trabalho. As duas situações acercam o homem das áreas onde se encontram os vetores naturalmente infestados^{12 15 20 28}. *Lutzomyia intermedia*, espécie à qual se atribui a transmissão na região deste estudo^{28 29}, mostra nestes ambientes grande incremento, favorecida por elevadas temperaturas e umidade²⁸. A proximidade das casas a fontes de água (poço, tanques), vinculado ao incremento de risco da leishmaniose tegumentar (para distâncias entre 150 e 350m)^{14 39}, em nosso estudo, mostrou-se associado somente na análise bivariada. A localização da moradia próximas a áreas de culturas (< 200m)

mostrou incremento de risco na análise bivariada. As moradias pertencentes a setores rurais encontram-se próximas a culturas extensivas em novos desmatamentos, principalmente de feijão. Este risco foi observado em outras regiões⁹ associado a outras culturas como milho e alfafa em Santiago del Estero e de café na Colômbia^{1 2 34}.

Trabalhadores que residem em setores urbanos ou periurbanos, mas com atividades pecuárias e hábito de dormir no lugar de trabalho durante cinco dias na semana nesse local, apresentam risco significativo, similar aos descritos por outros autores^{9 10 35 39}. Também, as atividades domésticas desenvolvidas fora da unidade domiciliar, tais como buscar água e lenha, atravessando o mato ou caçar, tiveram um risco significativo neste grupo, como foi descrito em outras regiões^{35 39}.

A presença de animais silvestres tais como *comadrejas* (*Didelphidae*), roedores, *mulitas* (*Dasypodiade*) e zorros no peridomicílio não mostrou incremento de risco, porém o papel transmissor da infecção e dispersão do parasito foi atribuído a pequenos mamíferos¹⁵. A presença de animais domésticos mostrou incremento de risco quando se encontraram eqüinos e suínos em número de igual ou superior a três. Isto coincide com os achados que associam a leishmaniose tegumentar com a presença de animais como galinhas, suínos, vacas, cachorros em domicílio ou peridomicílio^{9 25}, contrapõem-se com os achados em outras áreas da Argentina³⁹. Este fenômeno paradoxal está relacionado provavelmente à densidade relativa de vetores e hospedeiros e à relação antropofilia/zoofilia das espécies de flebotomos presentes, atuando os animais domésticos umas vezes como barreira zoonótica e outras aumentando a atração dos vetores à área da moradia humana^{15 23}.

Entre as variáveis relacionadas com condutas na unidade domiciliar, observou-se risco no hábito de dormir fora do quarto, hábito que está ligado às elevadas temperaturas entre os meses de setembro e maio, se tomamos em consideração a distância de vôo de 940m que algumas espécies podem alcançar¹². Estes meses coincidem com o período de maior atividade dos flebotomos vinculados com fenômenos ambientais^{15 28}.

As pesquisas realizadas sobre a transmissão da leishmaniose mucocutânea e outras leishmanioses tegumentar demonstraram a dificuldade de implementar estratégias de controle quando o ciclo ocorre no ambiente silvestre². O uso de inseticidas nos programas de controle para combater os insetos não mostrou-se como fator protetor em relação à presença de flebotomos nas moradias. Outros autores relacionam o antecedente de borrifado na unidade domiciliar e a de menor densidade de flebotomos com a conseqüente diminuição de ocorrência de casos^{8 11 18}, porém não devemos deixar de considerar as diferenças biológicas na dinâmica das diferentes espécies de flebotomos nas diferentes regiões, especialmente quando as campanhas se realizam contra o vetor da leishmaniose visceral *Lu longipalis*, tipicamente endófilo. Na Argentina

e Peru, alguns autores associam a menor ocorrência de casos com o uso de inseticidas contra outros vetores por parte de Programas de Controle (Programas de Chagas e Paludismo)^{7 39}, mas como estas observações não se baseiam em desenhos adequados, não demonstram uma relação concluinte. Num caso de surto epidêmico, próximo à área de estudo, demonstrou-se uma baixa densidade de flebotomos e diminuição espontânea da ocorrência de casos sem o uso de rociado^{28 29}. Até agora, na Argentina, não há evidências de que o borrifado com inseticidas seja uma medida de prevenção ou controle para a dinâmica de transmissão descrita.

A interação das variáveis, analisadas através de modelos multivariados, mostrou que há fatores associados significativamente, como situações de risco para adquirir leishmaniose no âmbito extradomiciliar e domiciliário da área de maior endemicidade na Argentina. As pessoas expostas a atividades de pecuária, que dormem no local de trabalho e caçam, têm maior risco de adquirir leishmaniose no âmbito extradomiciliar. Isto estaria associado com a modificação do ambiente para exploração pecuária já que se produzem extensos desmatamentos para a produção de forragem, deixando freqüentemente faixas de mato com divisórias de lotes que podem constituir sítios de cria e um foco residual de flebotomos. Nestes espaços é onde habitualmente o pessoal de trabalho estabelece suas moradias temporárias, pernoitando durante os dias de trabalho. A permanência durante vários dias da semana nas cercanias da mata virgem permite que estes indivíduos tenham fácil acesso a áreas de caça, preferentemente, durante o anoitecer, em coincidência com o horário de maior atividade dos flebotomos²⁸. A associação de ocorrência de casos de LT em pessoas relacionadas com atividades rurais já foi descrita em outras regiões^{4 12 17 35}.

Em conclusão, o maior risco de adquirir leishmaniose na unidade domiciliar é observado naquelas pessoas que têm o hábito de dormir fora do quarto, que possuem 3 ou mais suínos e não tem fechaduras adequadas nas janelas da moradia; este último já observado em regiões da Argentina³⁹. Isto é coerente com o perfil sócioeconômico da população que reside nesta área, onde os baixos recursos não permitem a construção adequada de moradias. Por outro lado, o uso freqüente de telha de zinco nos tetos, obriga as pessoas a adquirir hábitos tais como dormir fora do quarto devido à acumulação de calor dentro da casa. Assim mesmo, a existência de currais de suínos perto da moradia poderia constituir um espaço propício de atração ou repouso para flebotomos^{15 28}. Isto favoreceria sua propagação e contato com humanos que dormem fora do quarto e seu ingresso às habitações através das aberturas sem fechos.

Desta maneira, conclui-se que existem fatores de risco para infecção de leishmaniose vinculados à unidade domiciliar. Fatores domésticos foram comprovados pela primeira vez na Argentina, em uma zona da Província de Salta com antecedentes endemo-epidêmicos da doença.

AGRADECIMENTOS

Especialmente a Cecília Flores pelo seu intenso trabalho na área. Ao Dr. E Richter do Ministério da Saúde de Salta. E Perez, D Cruz, E León, C Talero, R Abraham, J Aguirre, CA Arraya, W Mendevil e à equipe do Sistema de Atenção Primária da Saúde e Hospitais do Ministério da Saúde em General Mosconi, Embarcación e Pinchal. A V Vigil e A Liendo (Serviço Nacional de Chagas) pela sua colaboração técnica na área. Profissionais e técnicos do Instituto Nacional de Parasitologia *Dr. Mario Fatała Chaben* ANLIS Malbrán pelo seu apoio na área e laboratório. A Municipalidade de Embarcación pelo seu apoio logístico na área de estudo.

REFERÊNCIAS

- Alexander JB. Dispersal of phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) in a Colombian coffee plantation. *Journal Medical of Entomology* 24:552-558, 1987.
- Alexander JB, Young DG. Dispersal of phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) in a Colombian focus of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Northeastern Colombia. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 87:397-403, 1992
- Boletín Epidemiológico Nacional Secretaría de Salud, Período Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. República Argentina, 1992.
- Bonfante-Garrido R y Barreto T. Leishmaniasis tegumentaria americana en el distrito Urdaneta, Venezuela. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 91:30-38, 1981.
- Campanini A, Sinagra A, Saravia N, Arealo J, Lina C, Sosa Estani S, Salomón D, Segura EL. Caracterización *in vitro* de aislados de *Leishmania* de pacientes de Salta. *Medicina (Buenos Aires)* 53 (supl I):81, 1993.
- Cuba CA, Torno CO, Ledesma O, Visciarelli E, Garcia S, Prat MI, Costamagna R, Barbieri L, Evans DA. Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Santiago del Estero, Argentina: identification of parasites by monoclonal antibodies and isoenzymes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 38:413-42, 1996.
- Davies CR, Llanos-Cuentas A, Canales J, Leon E, Alvarez E, Monge J, Tolentino E, Gomero Q, Pyke S, Dye C. The fall and rise of Andean cutaneous leishmaniasis: transient impact of the DDT campaign in Peru. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88:389-393, 1994.
- Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Pyke SDM, Dye C. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: An epidemiological study of infection and immunity. *Epidemiology and Infection* 114:297-318, 1995.
- Davies CR, Llanos-Cuentas EA, Campos P, Monge J, Villaseca P, Dye C. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: risk factors identified from a village cohort study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*;56:85-95, 1997.
- Dourado MIC, Noronha CV, Alcantara N, Ichihara MYT, Loureiro S. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana e suas relações com a lavoura e o garimpo, em localidade do Estado da Bahia (Brasil). *Revista de Saúde Pública de São Paulo* 23:2-8, 1989.
- Falcão AL, Falcão AR, Ointo CT, Gontijo CMF, Falqueto A. Effect of deltamethin spraying on the sandfly populations in a focus of american cutaneous leishmaniasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 86:399-404, 1991.
- Forattini OP, Rabello EX, Serra OP, Cotrim MD, Galati EA, Barata JMS. Observações sobre a transmissão da leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública de São Paulo* 10:31-43, 1976.
- Fuerza Aerea Argentina, Servicio de Meteorológico Nacional. *Boletín Climatológico*, Vol II, N° 1-12, 1990.
- Giladi M, Danon YL, Greenblatt CL, Block C, Schinder E. Local environmental risk factors in the acquisition of cutaneous leishmaniasis. *Israel Journal of Medical Sciences* 24:185-187, 1988.
- Gomes AC, Rabello EX, Santos JLF, Galati EAB. Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana I. Estudo experimental da frequência de flebotomíneos a ecótopos artificiais com referência especial a *Psychodypus intermedius*. *Revista de Saúde Pública de São Paulo* 14:540-556, 1980.
- Guimarães FNN. Estudo de um foco de leishmaniose mucocutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 53:1-11, 1955.
- Hashiguchi Y, Arias O, Maciel D, Mansur J, Furuya M, Kawabata M. Cutaneous leishmaniasis in south-eastern Paraguay: a study of an endemic area at Limoy. *Transaction of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 85:592-594, 1991.
- Jones TC, Johnson WD, Barreto, AC Jr, Lago E, Badaró R, Cerf B, Reed SG, Netto EM, Tada MS, Franca F, Wiese K, Colightly L, Fikrig E, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD. Epidemiology of American Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis*. *Journal of Infectious Diseases* 156:73-83, 1987.
- Kaul SM, Sharma RS, Dey KP, Rai RN, Verghese T. Impact of DDT indoor residual spraying on *Phlebotomus argentipes* in a Kala-azar endemic village in eastern Uttar Pradesh. *Bulletin of the World Health Organization* 72:79-81, 1994.
- Lima LC. Ruralização da *Lutzomyia intermedia*, um provável caso pre-adaptação. *Revista de Saúde Pública de São Paulo* 20:102-104, 1986.
- Mazza S. Leishmaniasis tegumentaria y visceral. *Boletín Instituto Clínica Quirúrgica (Buenos Aires)* 13:208-216, 1926.
- Parodi LR. Las regiones fitogeográficas argentinas. In: *Enciclopedia argentina de agricultura y ganadería*, ACME S.A.C.I., Bs.As., vol III, capítulo 1, p.1-14, 1964.
- Quinnell RJ, Dye C, Shaw JJ. Host preferences of phlebotomine sandfly *Lutzomyia longipalpis* in Amazonian Brazil. *Medical and Veterinary Entomology* 6:195-200, 1992.
- Ripoll C, Remondégui C, Romano F, Rivetti E. Leishmaniasis, situación actual en la Provincia de Jujuy-Argentina. In: *Resumen del III Congreso Argentino de Protozoología*, Buenos Aires, Argentina, 1990.
- Rojas JC. Three Research Perspectives on transmission related risk factors for cutaneous leishmaniasis in Costa Rica. I. New strategy for the control of cutaneous leishmaniasis: the cases of Acosta, Costa Rica. En: Wijeyaratne PM, Goodman T, Espinal C (eds) *Leishmaniasis control strategies: A critical evaluation of IDRC-supported research. Proceeding of an International workshop held in Merida, Mexico*. IDRC, p: 223-229, 1992.

26. Rothman KJ. Epidemiología Moderna. Editora Diaz de Santos, S.A. (Madrid), 1987.
27. Salomón OD. Phlebotomine sandflies at a leishmaniasis focus in Argentina. Thesis for the Degree of Master of Public Health, Faculty of the Department of Epidemiology and Public Health, Yale University, Connecticut, USA, 1997.
28. Salomón OD, Sosa Estani S, Gomez A, Segura EL. Sandflies associated with a tegumentary leishmaniasis focus in Salta, Argentina. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 87 (supl II):223, 1992.
29. Salomón OD, Zaidemberg M. Brote de leishmaniasis cutánea americana (LCA) en la provincia de Salta, 1993. Parte III Aspectos entomológicos. Medicina (Buenos Aires) 57 (supl III):48, 1997.
30. Sinagra A, Riarte A, Luna C, Campanini A, Segura EL. *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Biological behavior in golden hamsters of isolates from argentine patients. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 57:115-118, 1997.
31. Sosa-Estani S, Campanini A, Sinagra A, Luna C, Peralta M, Coutada V, Medina L, Riarte A, Salomón OD, Gomez A, Segura EL. Características clínicas y diagnóstico de la Leishmaniasis mucocutánea en pacientes de un área endémica de Salta, Argentina. Medicina (Buenos Aires) 58:685-691, 1998.
32. Sosa-Estani S, Segura EL, Salomón OD, Gómez A, Peralta M, Coutada V, Medina Ruiz L. Tegumentary Leishmaniasis in Northern Argentina: Distribution of infection and disease in three municipalities of Salta, 1990-1992. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 33: 573-582, 2000.
33. Villafañe R. Leishmaniasis cutanea. Informe técnico B-41. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Estado de Salud Pública, Ministerio de Bienestar Social, Provincia de Salta, Agosto, 1987.
34. Warburg A, Montoya-Lerma J, Jaramillo C, Cruz-Ruiz AL, Ostrovaska K. Leishmaniasis vector potencial of *Lutzomyia* spp. In Colombian coffee plantations. Medical and Veterinary Entomology 5:9-16, 1991.
35. Weigle KA, Santrich C, Martinez F, Valderrama L, Saravia NG. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and Behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. Journal of Infectious Diseases 168:709-714, 1993.
36. Weigle KA, Valderrama L, Arias AL, Santrich C, Saravia NG. Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 44:260-71, 1991.
37. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No 793. WHO, Geneva, Switzerland, 1990.
38. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Disease sheet: Leishmaniasis (main). Last up date is July 31, 1995.
39. Yadón Z. Risk factors for american cutaneous leishmaniasis in Santiago del Estero, Argentina: a retrospective case-control study. Thesis (Doctor), Faculty of Medicine of the University of London. London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1996.