



## Regionalização biogeográfica de doenças infecciosas humanas no Estado do Paraná

*Biogeographic regionalization of human infectious diseases in the Parana State*

Peter Löwenberg Neto\*  

<sup>1</sup> Laboratório de Biogeografia, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, PR Brasil.

\*Email para correspondência: peter.lowenberg@unila.edu.br

Recebido (Received): 01/09/2023

Aceito (Accepted): 01/07/2025

**Resumo:** Regionalizações biogeográficas representam abstrações da organização da vida na Terra e podem fornecer referências espaciais para o gerenciamento e planejamento em saúde. O objetivo do presente trabalho foi determinar um esquema de regionalização biogeográfica baseado na distribuição geográfica de doenças infecciosas humanas no Estado do Paraná e testar hipóteses que expliquem as regiões observadas. Com base nas distribuições geográficas de 11 doenças infecciosas de notificação compulsória (SINAN, de 2007 a 2020, n=1.012), foram identificadas as regiões por meio de uma análise de agrupamento com base na substituição espacial (turnover) de diversidade beta. A análise de agrupamento foi repetida 1000 vezes embaralhando aleatoriamente as linhas (células de 0,25°) na matriz original. Foi avaliada a importância das variáveis usando modelos de regressão logística multinomial para as seguintes hipóteses: clima contemporâneo (temperatura e precipitação), atividade humana (densidade populacional e acessibilidade geográfica), cobertura do território (cinco classes) e associação complexa (todas as variáveis). A solução de três agrupamentos foi a mais independente e mais informativa. Os agrupamentos ocuparam as porções norte, noroeste e sul do Estado. O modelo que melhor explicou a regionalização foi o modelo completo, o que deu suporte a “hipótese de associação complexa”. Os resultados indicam que há um padrão espacial discernível de substituição das doenças no Estado, e esse fenômeno está associado a uma interação intrincada entre o clima, a atividade da população e a cobertura do território. Sugere-se que a regionalização possa ser adotada como uma estrutura geográfica para a alocação de vacinas.

**Palavras-chave:** Agrupamento; Diversidade beta; Patogeografia; Substituição.

**Abstract:** *Biogeographic regionalization represents abstractions of the organization of life on Earth, and it can provide a large-scaled framework for health management and planning. We aimed at determining a biogeographic regionalization for human infectious diseases in the Parana State, Brazil, and at investigating non-mutually exclusive hypotheses predicting the observed regions. Based on the spatial distributions of 11 infectious diseases with mandatory notification (SINAN database, 2007 to 2020, n=1,012), we identified regions through a clustering procedure based on beta-diversity turnover. The analysis was repeated 1000 times by randomly shuffling the rows (0.25° cells) in the original matrix. We evaluated the relative importance of variables using multinomial logistic regression models: contemporary climate (temperature and precipitation), human activity (population density and geographic accessibility), land cover (5 classes), and the full model (all variables). The three-cluster solution was the most independent and informative solution. Clusters occurred in the northern, northwestern, and southern portion of the State. The best model for explaining the regionalization was the full model, supporting the ‘complex association’ hypothesis. Our findings indicate that there is a discernible pattern in the turnover of disease in the Parana State, and this phenomenon was associated with an intricate interplay between contemporary climate, population activity, and land cover. We suggested that the regionalization could be adopted as a statewide framework for geographic vaccine allocation.*

**Keywords:** *Beta-diversity; Clustering; Pathogeography; Turnover.*

## 1. Introdução

A regionalização biogeográfica representa abstrações da organização geográfica da vida na Terra (KREFT; JETZ, 2010). Há uma premissa fundamental baseada em dados empíricos de que diferentes composições de conjuntos de espécies e comunidades ocorrem ao longo do espaço geográfico, e que o arranjo espacial das biotas pode ser categorizado em um sistema hierárquico (ESCALANTE, 2009). Regiões podem ser identificadas para diferentes grupos e em diferentes escalas espaciais (DROISSART *et al.*, 2018; GONZÁLEZ-OROZCO *et al.*, 2013). A regionalização zoogeográfica de Wallace (1876) foi recentemente atualizada com novos dados sobre distribuição geográfica e relações filogenéticas: 20 regiões foram identificadas e agrupadas em 11 reinos maiores (HOLT *et al.*, 2013). Esquemas de regionalização biogeográfica fornecem estruturas espacialmente explícitas para temas básicos e aplicados (KREFT; JETZ, 2010).

A patogeografia é a aplicação da biogeografia à pesquisa e ao manejo de doenças infecciosas humanas (MURRAY *et al.*, 2018). Consiste em um arcabouço teórico geograficamente explícito para elucidar e decompor como as interações entre elementos bióticos e abióticos se combinam para produzir padrões de distribuição em doenças infecciosas (SCHEINER, 2009; STEPHENS *et al.*, 2016). A ocorrência de infecção em seres humanos por um patógeno específico em um local e momento é a unidade taxonômica operacional, e o estudo biogeográfico pode ser conduzido para uma única doença ou para múltiplas doenças. Para múltiplas doenças, os padrões emergentes incluem coocorrências, corótipos, gradientes de diversidade e regionalização biogeográfica (MURRAY *et al.*, 2018).

A regionalização biogeográfica é um padrão que emerge ao se estudar várias doenças em conjunto. Quando as áreas de distribuição geográficas de várias doenças são mapeadas os padrões espaciais, como gradientes de diversidade, podem surgir (JOHNSON; DE ROODE; FENTON, 2015). O padrão geográfico conhecido para a riqueza (diversidade-alfa) de doenças infecciosas humanas é que há um número maior de espécies nas zonas tropicais do globo em comparação com as zonas temperadas (CASHDAN, 2014; GUERNIER; HOCHBERG; GUÉGAN, 2004), o mesmo padrão latitudinal observado para a biodiversidade geral (POULIN, 2014). No caso da regionalização biogeográfica (diversidade-beta) o padrão conhecido foi descrito em uma análise global. Foram identificadas 11 regiões agrupadas por país (MURRAY *et al.*, 2015), e essas regiões mostraram alta congruência com o padrão de regionalização descrito por Wallace (1876). Especificamente para o Brasil, a análise global indicou que sua composição de doenças zoonóticas era mais semelhante à de seus países vizinhos na América do Sul e Central (MURRAY *et al.*, 2015).

A regionalização biogeográfica agrupada por país forneceu apenas uma primeira aproximação da exibição espacial e organização geográfica (STENSGAARD *et al.*, 2017). Uma regionalização explicitamente geográfica no nível subnacional, baseada nos pontos de ocorrência das doenças, fornece uma regionalização mais detalhada e, conseqüentemente, aplicável ao Estado do Paraná. No Brasil, há um sistema de banco de dados governamental sobre doenças infecciosas chamado SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), que foi totalmente implementado em 1998 pelo Ministério da Saúde brasileiro para padronizar a entrada e o processamento de dados (CAETANO, 2009; LAGUARDIA *et al.*, 2004). Por força de lei, médicos, profissionais de saúde e gestores de cuidados de saúde públicos e privados são obrigados a registrar casos de doenças infecciosas selecionadas (BRASIL, 2016). Embora inclua apenas algumas doenças estratégicas, o SINAN atualmente compreende os melhores e mais disponíveis dados sobre a distribuição geográfica de doenças no Brasil. O banco de dados foi alimentado com registros de 5.568 municípios brasileiros por, pelo menos, 15 anos.

Para o Brasil, um estudo com dados do SINAN mostrou duas regiões distintas para as doenças infecciosas: uma região nas porções norte e nordeste e outra região na porção sul do país (LÖWENBERG-NETO; WINKELMANN; VERZOTTO, 2023). A disposição espacial das regiões estava associada a uma intrincada interação entre o clima contemporâneo, as atividades humanas e a cobertura do território. Ademais, o padrão de regionalização mostrou um padrão latitudinal explícito que, em parte, estava associado aos tipos climáticos tropical e temperado do país. Como o perfil de doenças infecciosas no Brasil variou latitudinalmente ao longo do espaço geográfico, a regionalização foi indicada como estratégia para a alocação geográfica de vacinas (LÖWENBERG-NETO; WINKELMANN; VERZOTTO, 2023).

Diversos fatores podem influenciar a distribuição geográfica das doenças infecciosas humanas. As condições climáticas podem impactar diretamente a abundância e o ciclo de vida de vetores (GREER; NG; FISMAN, 2008). Além disso, o clima pode afetar a sobrevivência de patógenos fora do hospedeiro, influenciando a persistência de vírus e bactérias em diferentes ambientes. A contaminação ambiental e a exposição a infecções transmitidas pela água também são fortemente influenciadas pelo clima. Eventos climáticos extremos, como inundações e secas, desempenham importante papel na disseminação de doenças.

Ademais, o clima pode afetar a imunidade do hospedeiro, com variações sazonais na exposição solar e na disponibilidade de nutrientes influenciando a suscetibilidade a infecções (METCALF *et al.*, 2017). A mobilidade humana, impulsionada por sistemas de transporte modernos, propicia que indivíduos se desloquem rapidamente entre diferentes locais o que facilita a disseminação de patógenos (KHATUA *et al.*, 2020). Ela impacta a dinâmica da doença de duas maneiras: introduzindo novos patógenos em populações suscetíveis e aumentando a frequência de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados. A alta densidade populacional humana atua como um catalisador para a disseminação de patógenos (NEIDERUD, 2015). Associado a isso, a rápida urbanização pode levar à introdução de doenças rurais em áreas urbanas e ao surgimento de novas zoonoses devido ao aumento do contato entre humanos e animais selvagens. Mudanças no uso do território, como o desmatamento e a expansão agrícola, podem perturbar ecossistemas, alterando a abundância e distribuição de hospedeiros e patógenos (MURRAY; DASZAK, 2013; KEESING *et al.*, 2010).

A regionalização biogeográfica representa uma ferramenta potencial para o gerenciamento e planejamento em saúde, permitindo a identificação de padrões espaciais na distribuição de doenças infecciosas e o direcionamento estratégico de recursos e intervenções. Embora ela já tenha sido explorada em escalas globais e nacionais ainda há necessidade de estudos em nível estadual que considerem as particularidades regionais dos fatores determinantes da distribuição geográfica das doenças. No caso do Estado do Paraná não se conhece se há uma regionalização de doenças infecciosas e nem quais fatores estão associados a esta regionalização. Diante desse contexto, este estudo buscou responder às seguintes questões: As distribuições geográficas das doenças infecciosas humanas no Estado do Paraná, quando analisadas em conjunto, apresentam uma estruturação espacial em regiões? Se sim, quais fatores estão associados a este padrão geográfico? Este estudo teve como objetivos: (1) determinar a regionalização biogeográfica das doenças infecciosas humanas no Estado do Paraná; e (2) identificar os fatores abióticos, bióticos e antrópicos associados a regionalização. As regiões foram identificadas por análises de agrupamento com a distribuição geográfica de 11 doenças infecciosas humanas e, em seguida, as regiões foram testadas para quatro hipóteses não mutuamente exclusivas.

## 2. Materiais e métodos

### 2.1. Dados de distribuição geográfica

A unidade taxonômica operacional (*operational taxonomic unit, OTU*) foi a presença de infecção por um patógeno específico em humanos em um local específico (MURRAY *et al.*, 2018). Foram analisadas as doenças infecciosas humanas disponíveis no banco de dados do SINAN (2021) no período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2020, abrangendo a totalidade dos dados disponíveis e antecedendo o início da pandemia de Covid-19 no Brasil. O conjunto de dados analisado compreendeu 11 doenças infecciosas humanas: botulismo (*Clostridium* spp., bactéria), coqueluche (*Bordetella pertussis*, bactéria), dengue (*Flavivirus* sp.1, vírus), difteria (*Corynebacterium diphtheriae*, bactéria), esquistossomose (*Schistosoma* spp., helminto), febre amarela (*Flavivirus* sp.2, vírus), febre maculosa (*Rickettsia rickettsii*, bactéria), febre tifoide (*Salmonella typhi*, bactéria), hantaviruses (Hantavirus), hepatite A (HAV, vírus) e leishmaniose (*Leishmania* spp., protozoário). Os registros foram georreferenciados com base nos códigos geográficos dos marcos zero dos municípios seguindo o sistema do IBGE. Uma única presença ou múltiplas incidências da doença no mesmo município foi computada apenas uma vez, originando um registro temporalmente achatado e minimizando o viés de subnotificação temporal (CAETANO, 2009).

### 2.2. Regionalização por análise de agrupamentos

A unidade geográfica operacional (*operational geographic unit, OGU*) foi a quadrícula de 0,25°, e uma grade com 225 quadrículas cobriram o território do Estado do Paraná. Este tamanho de quadrícula foi escolhido como forma de balancear o número de quadrículas vazias e capturar a heterogeneidade ambiental para as análises estatísticas dada a extensão geográfica do estudo. Uma matriz de incidência (presença/ausência) foi obtida ao realizar a intersecção entre a grade e os pontos de ocorrência das doenças usando a função 'lets.presab.points', do pacote R "LetsR" (VILELA; VILLALOBOS, 2015). Em seguida, uma matriz de dissimilaridade foi calculada (índice de *turnover* de Simpson) e a análise de agrupamento foi realizada pela função 'recluster.region', do pacote R "recluster" (DAPPORTO *et al.* 2013). O índice de *turnover* de Simpson, ao quantificar a substituição de espécies entre diferentes locais, serve de informação na construção da matriz de dissimilaridade, que representa as diferenças na composição das comunidades. Essa combinação é fundamental para a análise de agrupamentos, pois permite identificar padrões biogeográficos, revelando como as espécies se distribuem e se substituem ao longo de gradientes espaciais. A análise de agrupamentos baseada nessas métricas possibilitou a identificação de áreas com composições de espécies

semelhantes. Existem várias técnicas estatísticas para identificar regionalizações biogeográficas com base em índices de *turnover* e métodos de agrupamento (KREFT; JETZ, 2010). Dapporto *et al.* (2015) mostraram que alguns métodos tradicionais podem produzir soluções de agrupamento ineficazes devido ao grande número de zeros e valores iguais, e devido à ordem dos registros na matriz de entrada. O método 'recluster.region' recria novas matrizes de dissimilaridade que minimiza o viés produzido por zeros e valores iguais, o viés da ordem dos casos na matriz de dissimilaridade e o viés de gerar *turnover* falso devido à incompletude da amostragem (DAPPORTO *et al.*, 2015). A análise de agrupamento foi realizada empregando o método Ward com base em 1000 árvores aleatórias e com um número de soluções de agrupamento variando de 2 a 7.

Para determinar o número ótimo de grupos (regiões), foi adotada a solução com a maior largura média da silhueta (BORCARD; GILLET; LEGENDRE, 2011; ROUSSEEUW, 1987) e com o maior valor de dissimilaridade explicada (GODINHO; DA SILVA, 2018; HOLT *et al.*, 2013). A largura média da silhueta (LMS) é uma medida da qualidade relativa do agrupamento e mostra o quão bem cada distribuição geográfica se encaixa dentro de seu agrupamento. A distribuição geográfica de cada doença é comparada aos limites geográficos do seu agrupamento e uma medida de ajuste é calculada. Em seguida, para cada solução de agrupamento, é obtido um valor médio das larguras das silhuetas. O parâmetro varia de -1 a +1, e soluções com valores negativos indicam que os intervalos das doenças estão localizados em grupos incorretos (BORCARD; GILLET; LEGENDRE, 2011). O parâmetro de dissimilaridade explicada é uma medida do grau de independência dos grupos (HOLT *et al.*, 2013). É a razão entre a soma das dissimilaridades médias entre membros de grupos diferentes e a soma de todas as dissimilaridades na matriz. O valor tende a 1 quando todas as áreas são consideradas como grupos independentes (DAPPORTO *et al.*, 2015).

### 2.3. Testes de hipóteses para explicar a regionalização

Uma vez que as melhores soluções de agrupamento foram determinadas, as correlações com agrupamentos foram testadas. Foram utilizados modelos de regressão logística multinomial, por meio da função 'multinom' do pacote R "nnet" (VENABLES; RIPLEY, 2002), para investigar a influência das variáveis preditoras na explicação das regiões observadas. Foram construídos quatro modelos que representam as hipóteses: 1) clima contemporâneo, 2) atividade humana, 3) cobertura e uso da terra e 4) associação complexa. O critério de informação de Akaike foi utilizado para determinar o modelo ótimo (BURNHAM; ANDERSON, 2002). Além disso, foi calculado o pseudo  $R^2$  (Nagelkerke) para cada modelo.

Hipótese do clima contemporâneo: as variáveis climáticas são determinantes ambientais-chave das regiões de doenças infecciosas, porque podem influenciar aspectos epidemiológicos, como sobrevivência, transmissão e dinâmica das interações entre hospedeiro e patógeno (GREER; NG; FISMAN, 2008; METCALF *et al.*, 2017). Sob esta hipótese, espera-se que localidades com climas não análogos estejam correlacionadas espacialmente a diferentes regiões de doenças devido a requisitos térmicos e/ou hídricos distintos. O modelo de clima contemporâneo incluiu duas variáveis: temperatura, primeiro eixo da análise de componentes principais (ACP) baseada nas variáveis bioclimáticas, bio1 a bio11 (FICK; HIJMANS, 2017); e precipitação, primeiro eixo de uma ACP baseada nas variáveis bioclimáticas, bio12 a bio19 (FICK; HIJMANS, 2017), ambas para a extensão do território paranaense.

Hipótese da atividade humana: os seres humanos são os hospedeiros das doenças infecciosas, e suas atividades podem influenciar a presença e as taxas de transmissão (KHATUA *et al.*, 2020; NEIDERUD, 2015). Sob esta hipótese, espera-se que valores similares ou agrupados de densidade populacional e acessibilidade estejam correlacionados espacialmente com regiões de doenças. O modelo de ocupação humana incluiu duas variáveis: densidade populacional *Gridded Population of the World* (DOXSEY-WHITFIELD *et al.*, 2015); e tempo de viagem em minutos até uma cidade (tamanho 5, de 100.000 a 200.000 habitantes), como indicador de acessibilidade geográfica (NELSON *et al.*, 2019).

Hipótese de cobertura e uso da terra: ecossistemas intactos e sua biodiversidade endêmica fornecem o serviço de reduzir as taxas de transmissão de doenças (KEESING *et al.*, 2010), e as mudanças na cobertura e uso da terra podem impulsionar o surgimento de doenças (MURRAY; DASZAK, 2013). Sob esta hipótese, espera-se que coberturas naturais e alteradas do solo estejam associadas espacialmente à variação de doenças. O modelo de cobertura do território incluiu uma única variável categórica: cobertura e uso do território dominante da FAO (2021) disposto nas seguintes classes: 1) >75% de terra cultivada; 2) >75% de área florestal; 3) >75% de área de pastagem, arbustos ou cobertura herbácea; 4) >75% de área escassamente vegetada ou descoberta; 5) 50-75% de terra cultivada; 6) 50-75% de área florestal; 7) 50-75% de área de pastagem, arbustos ou cobertura herbácea; 8) 50-75% de área escassamente vegetada ou descoberta; 9) >50% de superfície artificial; 10) outras associações de cobertura do solo; 11) água, neve permanente, geleira.

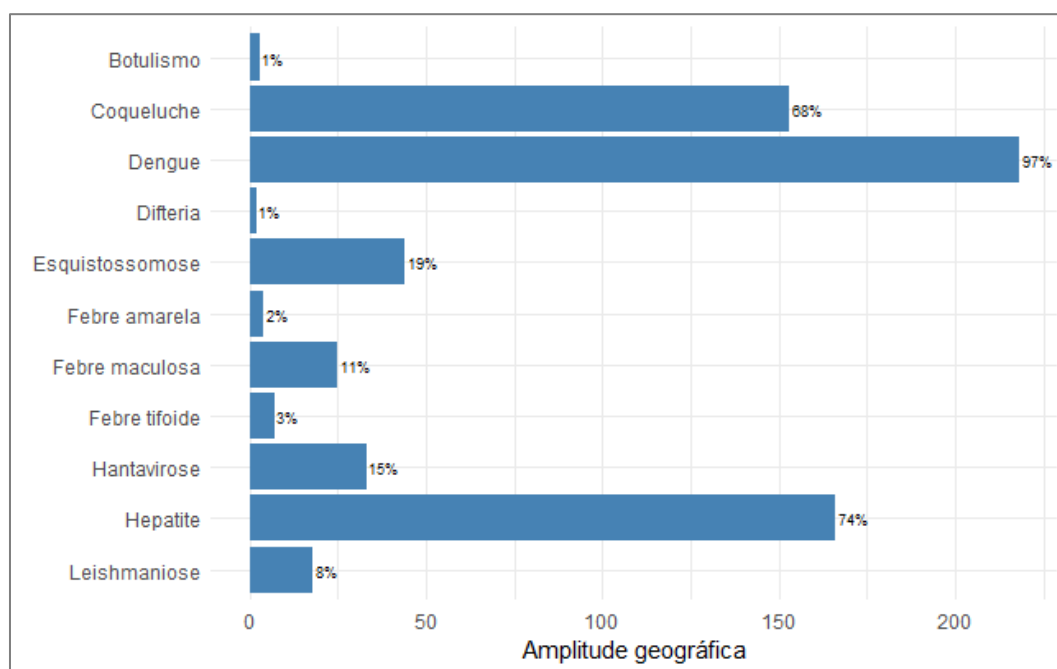
Hipótese de associação complexa: a presença de doenças infecciosas e suas distribuições geográficas estão associadas a uma interação intrincada e complexa entre fatores abióticos, bióticos e antrópicos (PETERSON, 2008; REISEN, 2010). Sob esta hipótese, espera-se que a variação geográfica dos preditores combinados esteja correlacionada aos agrupamentos de doenças com turnover espacial. O modelo completo incluiu todas as variáveis descritas acima. Para as variáveis foi verificada multicolinearidade entre elas pelos fatores de inflação de variância e valores abaixo de três foram consideradas não-colineares (ZUUR; IENO; ELPHICK, 2010).

#### 2.4. Visualizando regiões reticuladas

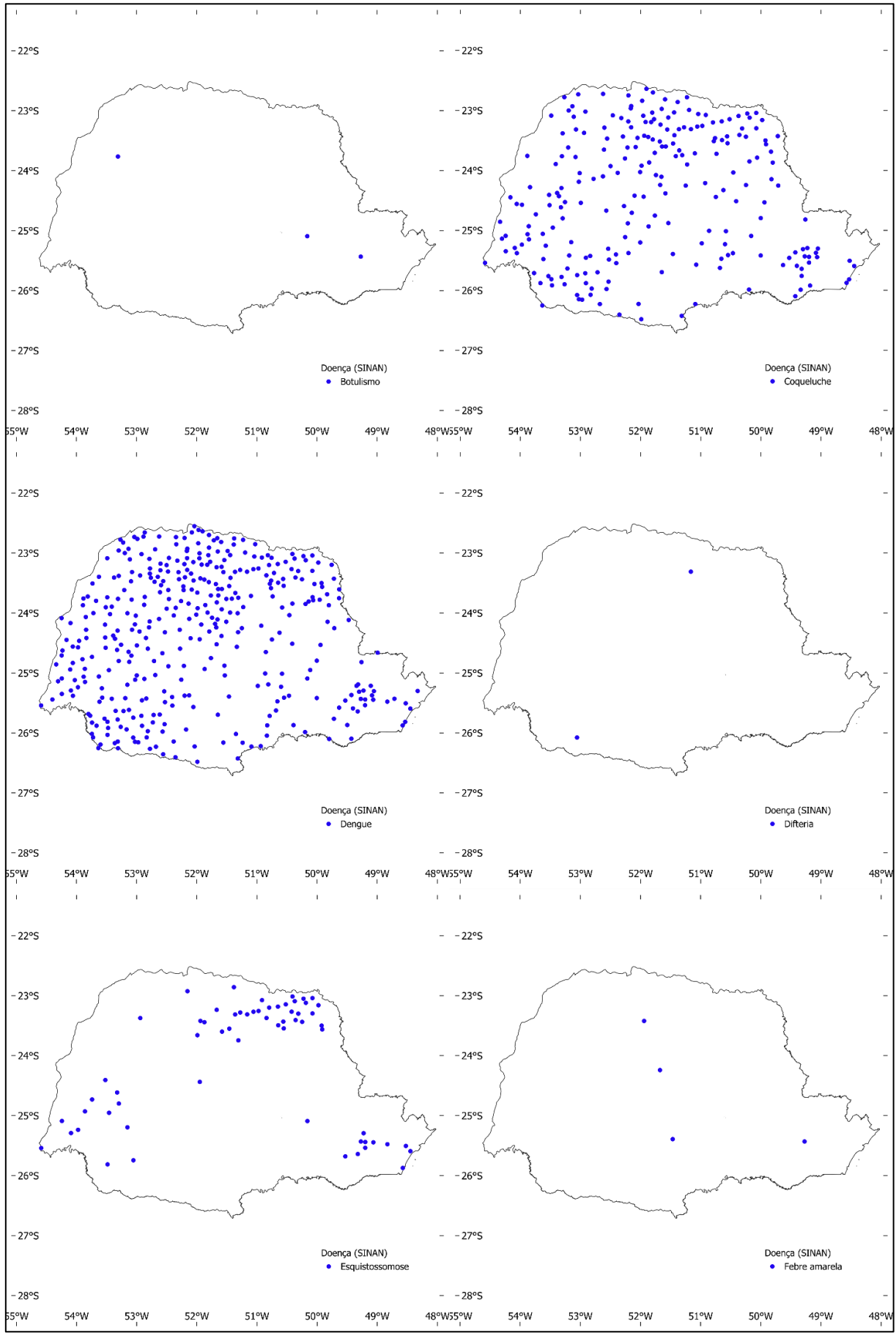
Para uma melhor interpretação das posições geográficas dos agrupamentos foi utilizada a técnica de densidade de kernel (CAPRARELLI; FLETCHER, 2014) a partir dos pontos centroides da grade, permitindo a visualização contínua e suavizada dos agrupamentos mesmo quando as quadrículas apresentavam posições geográficas disjuntas, evidenciando melhor a concentração dos pontos e facilitando a identificação de áreas de maior densidade. As densidades de kernel foram calculadas no QGIS 3.22 (2022) por meio da função 'heatmap', com um raio de busca de um grau, resolução de  $0,1^\circ$  e forma de kernel *triweight*.

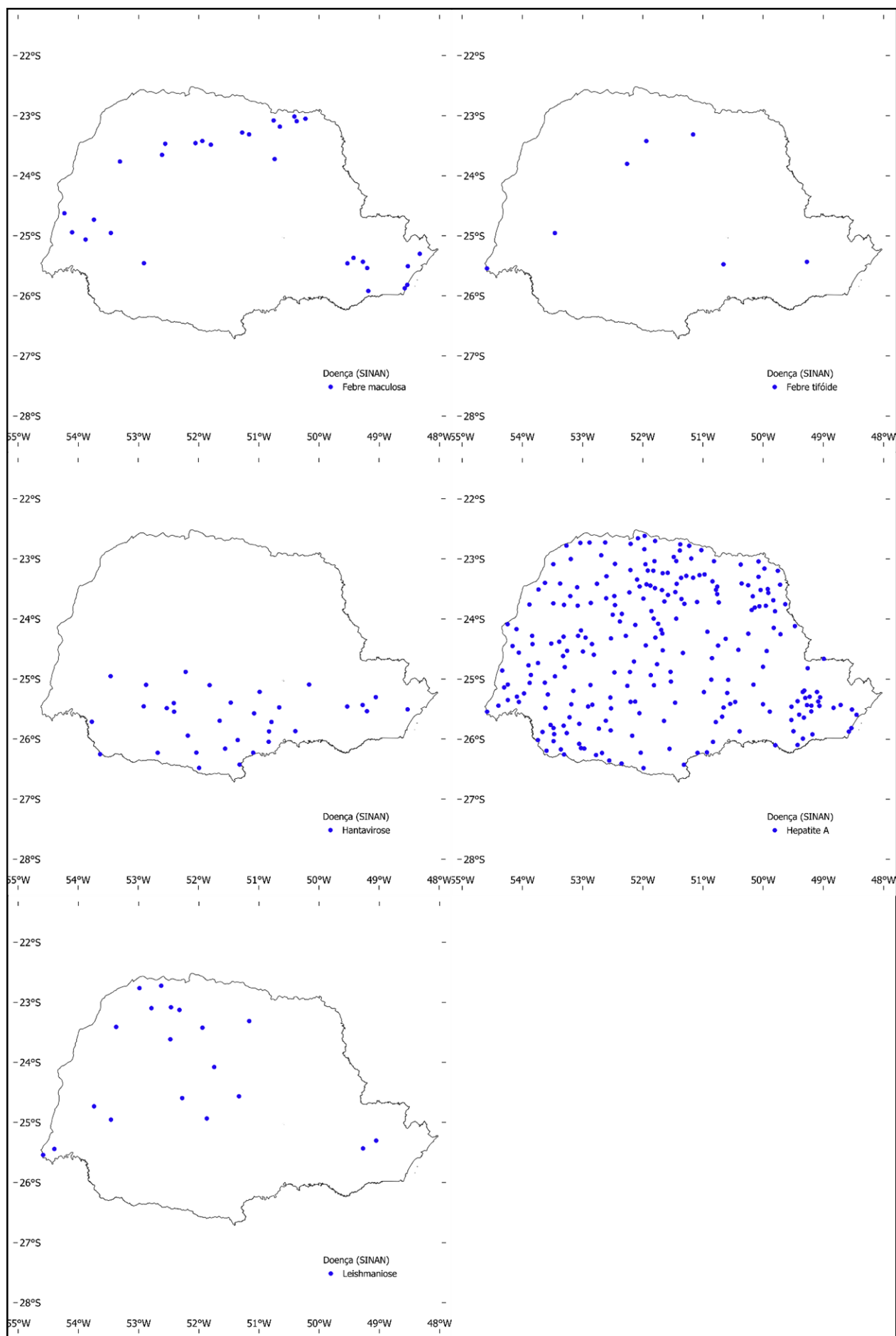
### 3. Resultados

O conjunto de dados de doenças infecciosas humanas no território paranaense compreendeu 1.012 registros: botulismo ( $n = 3$ ), coqueluche ( $n = 153$ ), dengue ( $n = 218$ ), difteria ( $n = 2$ ), esquistossomose ( $n = 44$ ), febre amarela ( $n = 4$ ), febre maculosa ( $n = 25$ ), febre tifoide ( $n = 7$ ), hantavirose ( $n = 33$ ), hepatite ( $n = 166$ ) e leishmaniose ( $n = 18$ ). Uma descrição dos tamanhos das áreas de ocorrência das doenças (**Figura 1**) mostrou que algumas doenças eram muito amplamente distribuídas (**Figura 2**), como a dengue e a hepatite, ocupando mais de 90% e 70% das quadrículas. Por outro lado, doenças com distribuição escassa ocuparam menos de 12% das quadrículas, como o botulismo, difteria, febre amarela e febre tifoide. Mesmo ocupando um pequeno número de quadrículas, a posição das quadrículas estavam muito distantes. Por exemplo, a difteria ocupou apenas 2 quadrículas de  $0,25^\circ$ ; no entanto, sua amplitude geográfica abrangeu 3 graus de latitude (**Figura 2**).



**Figura 1:** Amplitude geográfica das doenças infecciosas em número de quadrículas ( $0,25^\circ$ ) ocupadas. Os valores em porcentagem são relativos ao total de quadrículas analisadas ( $n = 225$ ). **Fonte:** SINAN.





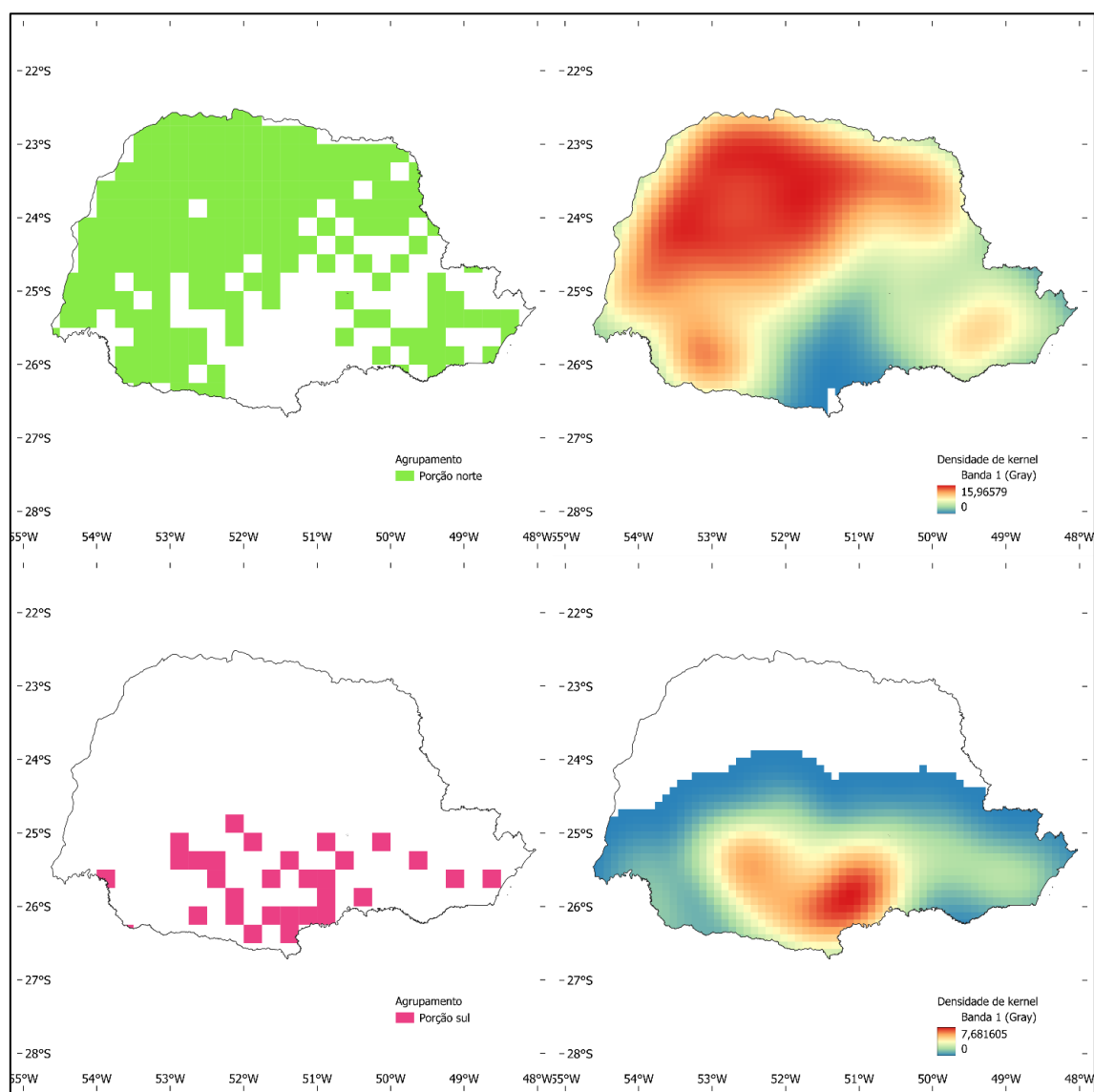
**Figura 2:** Pontos de distribuição geográfica de 11 doenças infecciosas humanas nos municípios do Estado do Paraná. **Fonte:** SINAN e IBGE.

Os procedimentos de agrupamento retornaram soluções variando de 2 a 7 clusters, e apenas duas soluções mostraram valores positivos de largura média da silhueta,  $k = 2$  e  $k = 3$  (Tabela 1). O maior valor de largura média da silhueta ( $LMS = 0,68$ ) foi apresentado pela solução com dois agrupamentos (Figura 3), enquanto o maior valor de dissimilaridade explicada ( $Diss.exp = 0,84$ ) foi apresentado pela solução com três agrupamentos (Figura 4). Ambas as soluções de agrupamento foram testadas estatisticamente para explicação pelas variáveis dos modelos (Figura 5). As variáveis apresentaram valores inferiores a três nos fatores de inflação de variância (Tabela 2) e, portanto, baixa colinearidade.

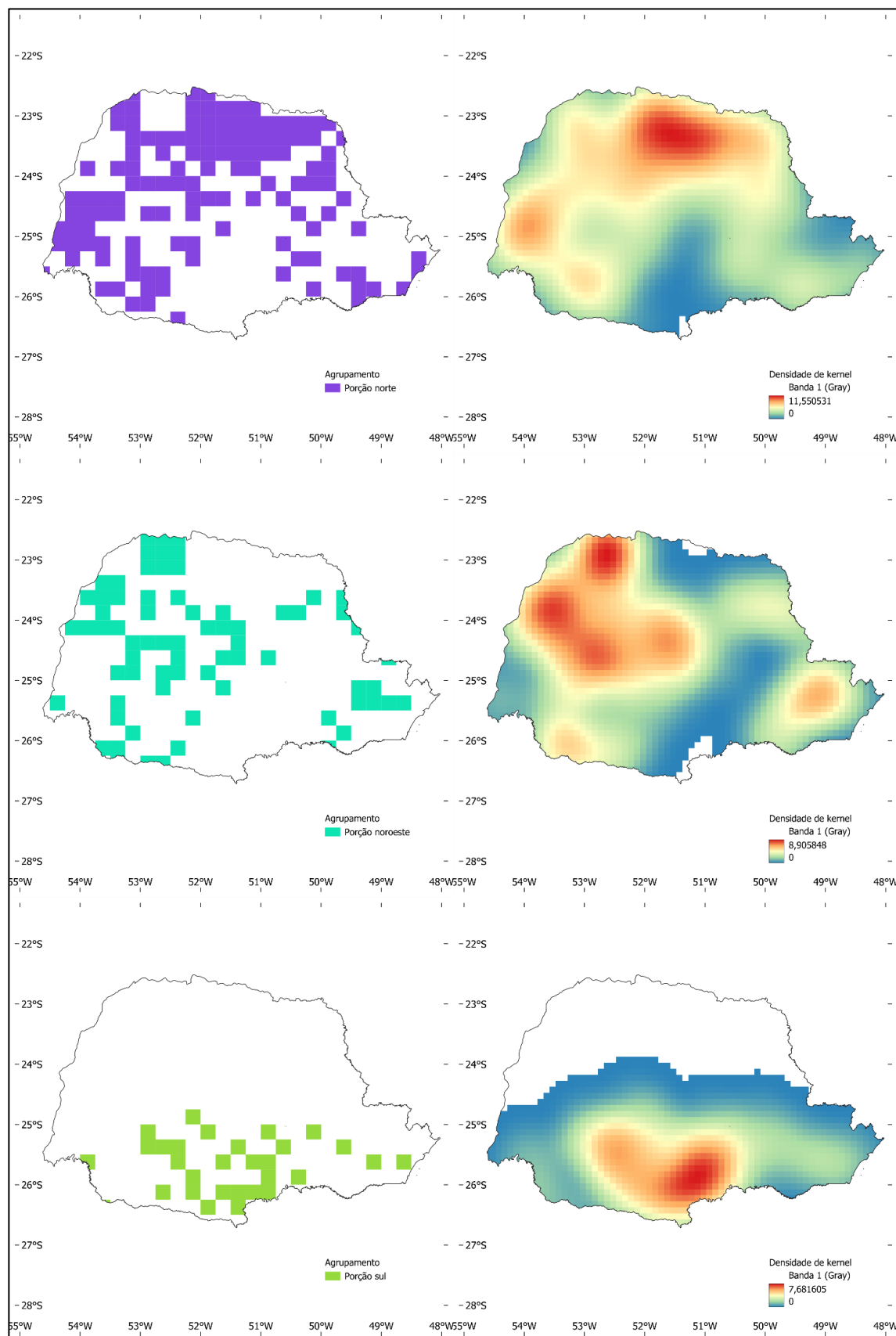
**Tabela 1:** Soluções de agrupamento geradas pela função ‘recluster.region’.

$k$	LMS	Diss.exp
2	0,6807854	0,48
3	0,5473921	0,84
4	-0,1969306	0,87
5	-0,1691931	0,91
6	-0,1943933	0,94
7	-0,2256703	0,93

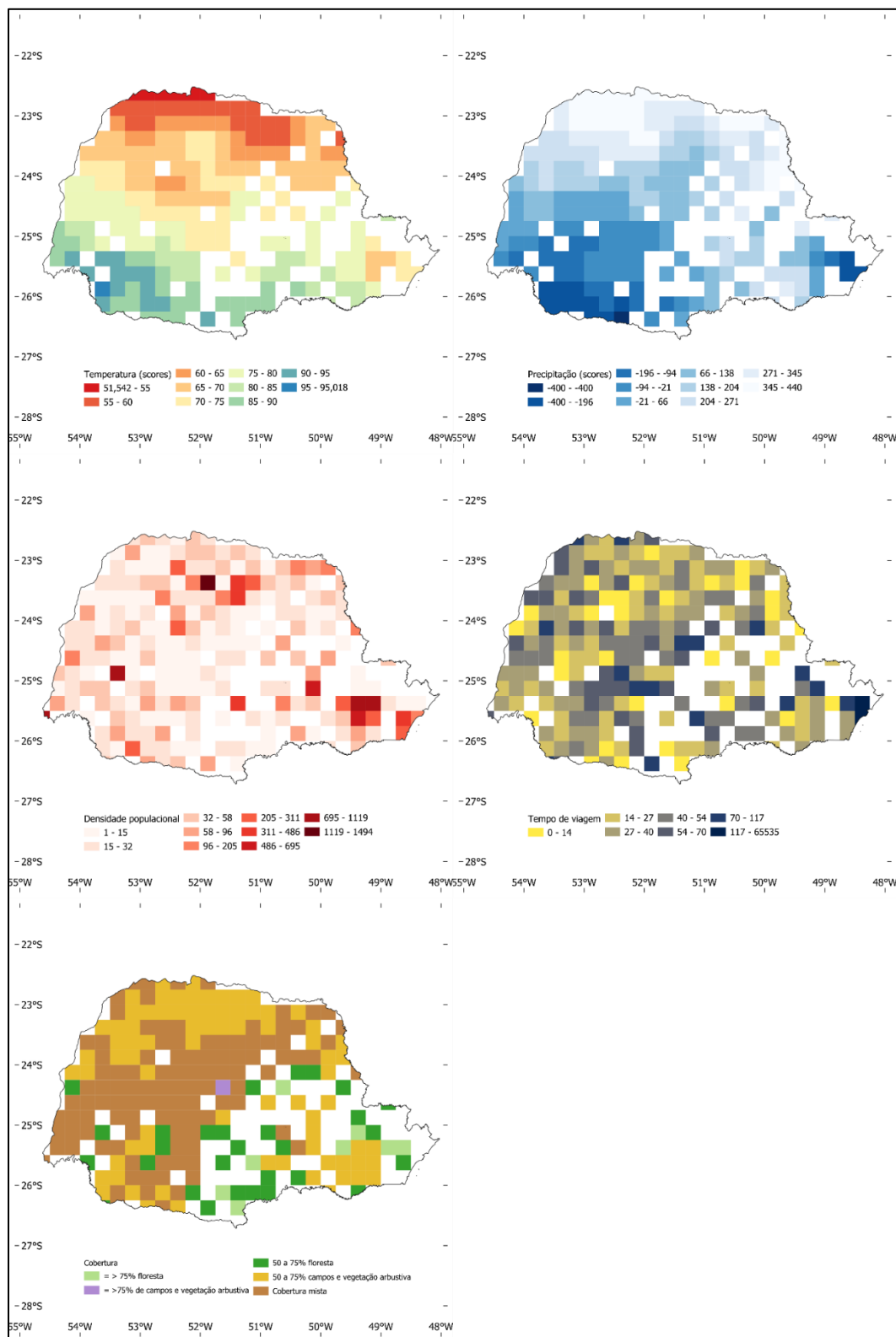
$k$  = número de agrupamentos; LMS = largura média da silhueta; Diss.exp = dissimilaridade explicada.



**Figura 3:** Disposição geográfica dos agrupamentos para a solução com dois agrupamentos ( $k = 2$ ) em verde e vermelho em quadrículas de  $0,25^\circ$ . A rampa do azul para o vermelho denota baixa para alta densidade dos centroides.



**Figura 4:** Disposição geográfica dos agrupamentos para a solução com três agrupamentos ( $k = 3$ ) em roxo, azul e verde em quadriculas de  $0,25^\circ$ . A rampa do azul para o vermelho denota baixa para alta densidade dos centroides.



**Figura 5:** Disposição geográfica das variáveis preditoras em quadrículas de 0,25° usadas na regressão logística multinomial para explicar as soluções de agrupamento. Temperatura: escores do primeiro componente (PC1 = 57%), a rampa do azul para o vermelho denota baixas para altas temperaturas; Precipitação: escores do primeiro componente (PC1 = 58%), a rampa do branco para o azul denota baixas para altas precipitações; Densidade populacional: a rampa do branco para o vermelho mostra as quadrículas de baixa para alta densidade; Tempo de viagem: tempo de deslocamento em minutos entre duas cidades com 100.000 a 200.000 habitantes, a rampa amarela para o preto mostra os tempos curtos para longos; Uso e cobertura do território: formação predominante da quadrícula, marrom = cobertura mista (n = 108), amarelo = 50 a 75% campos e vegetação arbustiva (n = 76), verde escuro = 50 a 75% floresta (n = 29), verde claro = > 75% floresta (n = 8), violeta = >75% de campos e vegetação arbustiva (n = 1). **Fontes:** DOXSEY-WHITFIELD *et al.*, 2015; FAO (2021); FICK; HIJMANS, 2017; NELSON *et al.*, 2019.

Solução de dois agrupamentos ( $k = 2$ ): a região maior compreendeu 195 quadrículas células da grade (88%) e ocorreu com maior concentração nas porções oeste, noroeste e norte do Estado (**Figura 3**). Foi fortemente suportada pelas áreas de distribuição de coqueluche, dengue, esquistossomose e hepatite. A região menor e complementar ocorreu na região sul do Estado, e foi mais bem suportada pela área de distribuição de hantavirose. O melhor modelo para explicar o padrão de dois agrupamentos foi o modelo complexo (**Tabela 3**), suportando a hipótese de associação complexa entre as variáveis. Os principais efeitos do modelo complexo incluíram temperatura e cobertura do território (**Tabela 4**). O mapa de calor mostrou uma exibição direcional N-S das densidades do agrupamento (**Figura 3**).

Solução de três agrupamentos ( $k = 3$ ): a maior região compreendeu 124 quadrículas (55%) e ocorreu com maior densidade na região norte do Estado (**Figura 4**). Foi suportado pelas áreas de ocorrência de esquistossomose e febre maculosa. A segunda região compreendeu 71 quadrículas (32%) e ocorreu com maior densidade na região noroeste, sendo suportado por leishmaniose. A terceira região compreendeu 30 quadrículas (13%) e ocorreu com maior densidade na porção sul do Estado, sendo suportado por hantavirose. O melhor modelo para explicar o padrão de três agrupamentos foi o modelo complexo (**Tabela 2**), suportando a hipótese de associação complexa. Os principais efeitos do modelo incluíram temperatura, e cobertura do território (**Tabela 4**). Os mapas de densidade mostraram disposições latitudinais e longitudinais das regiões (**Figura 4**).

Determinar o número ideal de agrupamentos constitui um aspecto fundamental de qualquer estudo de regionalização. No caso presente, houve duas soluções concorrentes, cada uma com qualidades diferentes. A solução de dois agrupamentos mostrou uma melhor correspondência entre as áreas de distribuição das doenças e a disposição geográfica das regiões ( $> LMS$ ), e a solução de três clusters mostrou um maior grau de independência das regiões ( $> Diss.exp$ ). A solução de três agrupamentos foi selecionada e, apesar de menos conservadora, ela é mais informativa.

**Tabela 2:** Fatores de inflação de variância generalizados (VIF) das variáveis que compõem o modelo completo.

Variável	VIF	gl	aVIF
Temperatura	2,7367	1	1,6543
Precipitação	2,5638	1	1,6012
Densidade populacional	1,0341	1	1,0168
Tempo de viagem	1,1448	1	1,0699
Cobertura do território	1,4776	4	1,0500

aVIF = VIF ajustado para comparar variáveis de diferentes graus de liberdade,  $(VIF^{(1/2*gl)})$ .

**Tabela 3:** Quatro modelos de regressão logística multinomial testados como hipóteses de explicação das soluções de agrupamento. Os modelos foram ordenados crescentemente pelos seus deltas.

	Modelo	$\Delta AICc$	gl	w	Pseudo $R^2$
$k = 2$					
	Complexo = temperatura + precipitação + densidade populacional + tempo de viagem + cobertura do território	0,000	6	1,00	0,55
	Climático = temperatura + precipitação	34,09	1	0	0,36
	Cobertura do território	40,90	4	0	0,35
	Atividade humana = densidade populacional + tempo de viagem	83,22	1	0	0,01
$k = 3$					
	Complexo = temperatura + precipitação + densidade populacional + tempo de viagem + cobertura do território	0,000	6	1,00	0,39
	Climático = temperatura + precipitação	42,83	1	0	0,25
	Cobertura do território	45,89	4	0	0,24
	Atividade humana = densidade populacional + tempo de viagem	92,38	1	0	0,02

$k$  = número de agrupamentos;  $\Delta AICc$  = diferença entre o dado modelo e o modelo com o menor valor do critério de informação de Akaike corrigido para amostras pequenas; gl = graus de liberdade; w = peso de AIC.

**Tabela 4:** Efeitos principais do modelo complexo, teste tipo II de análise de desvios.

	Variáveis	Chi	gl	p
$k = 2$	Temperatura	12,93	1	< 0,001
	Precipitação	2,22	1	0,13
	Densidade populacional	2,55	1	0,11
	Tempo de viagem	0,81	1	0,36
	Cobertura do território	24,46	4	< 0,001
$k = 3$	Temperatura	14,28	2	< 0,001
	Precipitação	6,10	2	0,04
	Densidade populacional	2,83	2	0,24
	Tempo de viagem	1,12	2	0,56
	Cobertura do território	27,77	8	< 0,001

$k$  = número de agrupamentos; Chi = Teste qui-quadrado da razão de verossimilhança; gl = graus de liberdade; p = probabilidade.

#### 4. Discussão

Esta foi a primeira regionalização das doenças infecciosas humanas para o Estado do Paraná. Um exame inicial das áreas de distribuição geográfica das doenças infecciosas sugeria que uma regionalização não era direta nem evidente. Esperava-se que agentes infecciosos específicos para humanos fossem ampla e uniformemente distribuídos, variando com o modo de transmissão e a taxonomia do agente infeccioso (SMITH *et al.*, 2007). Associado a isso, doenças com pequeno tamanho de área em número de quadriculas, como botulismo, difteria e febre amarela, mostraram uma ampla extensão latitudinal e longitudinal. Não houve uma única doença endêmica ou de pequena área como o esperado para agentes infecciosos zoonóticos (SMITH *et al.*, 2007). Considerando o baixo número de doenças e seus grandes tamanhos de área, foi notável que o procedimento de agrupamento forneceu duas soluções estatisticamente viáveis.

Na porção norte do Estado do Paraná, a prevalência de esquistossomose e febre maculosa sugerem uma combinação de fatores ambientais e socioeconômicos. A presença de corpos d'água favoráveis à proliferação do caramujo transmissor da esquistossomose, juntamente com condições de saneamento básico precárias, pode perpetuar o ciclo da doença (MOURA; PROCOPIUCK, 2020; WHO, 2021). Adicionalmente, a ocorrência de febre maculosa está ligada à presença de carrapatos em áreas rurais, agricultura e pastagens, e áreas periurbanas com presença de florestas (DURÃES *et al.* 2021). Já na porção noroeste, a leishmaniose se destacou como uma preocupação influenciada pela presença de flebotomíneos, vetor *Lutzomyia*, em áreas de mata nativa, áreas rurais e agrícolas, e até mesmo a áreas urbanas com matas remanescentes, onde encontram condições favoráveis para sua reprodução (DIAS *et al.* 2022). Áreas de desmatamento e de conversão de habitats naturais em agricultura, especialmente milho, soja, cana-de-açúcar, e em pastagens concentram os casos de leishmaniose cutânea no Estado do Paraná (MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017). Por fim, na porção sul, a hantavirose que está associada à exposição humana a áreas infestadas por roedores, como áreas rurais, celeiros e depósitos, juntamente com atividades agrícolas que envolvem o contato com roedores ou seus excrementos aumentam o risco de infecção (PRIST *et al.* 2021).

O padrão de distribuição espacial das doenças infecciosas no Estado do Paraná foi formado por uma intrincada teia de mecanismos causais, onde as condições climáticas, a atividade humana e o uso e cobertura do território atuam de forma conjunta, evidenciada pela hipótese de associação complexa. O clima influencia diretamente a sobrevivência e a taxa de replicação dos patógenos, bem como a atividade dos vetores transmissores, enquanto a densidade populacional humana e a acessibilidade geográfica facilitam a disseminação das doenças. Adicionalmente, o uso e a ocupação do solo, incluindo o desmatamento, a expansão agrícola e a urbanização, alteram os habitats dos vetores e aumentam o contato entre humanos e animais, impulsionando a emergência de zoonoses (MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017; PRIST *et al.* 2021).

Os resultados da análise para o Estado do Paraná convergiram com os resultados do estudo em escala nacional na validação da hipótese de associação complexa (LÖWENBERG-NETO; WINKELMANN; VERZOTTO, 2023). Ambos os estudos corroboram a intrincada interação entre fatores climáticos, atividade humana e cobertura do território como determinantes na distribuição das doenças infecciosas, reforçando a premissa de que a paisagem epidemiológica é moldada por uma combinação sinérgica de elementos, e não por um único fator isolado. Adicionalmente, a identificação de um padrão latitudinal na distribuição das doenças, embora mais explícito no estudo em escala nacional (LÖWENBERG-NETO; WINKELMANN;

VERZOTTO, 2023), também se manifesta no Paraná, com a prevalência de diferentes doenças variando conforme a localização geográfica (Norte, Noroeste e Sul), sugerindo que a latitude e os fatores ambientais a ela associados desempenham um papel a ser considerado.

A regionalização biogeográfica das doenças infecciosas oferece um arcabouço valioso para o planejamento e a implementação de políticas de saúde pública mais abrangentes (MURRAY *et al.* 2018). A identificação de regiões com padrões distintos de ocorrência de doenças permite direcionar recursos e intervenções de forma estratégica, adaptando as ações às necessidades específicas de cada localidade, como no planejamento de ações de vigilância epidemiológica, que pode ser aprimorado ao direcionar o monitoramento de doenças específicas para as regiões identificadas (CARDOSO *et al.* 2019). Por exemplo, a região norte, associada à ocorrência de esquistossomose e febre maculosa, demandaria um sistema de vigilância focado na detecção precoce dessas enfermidades, enquanto a região sul, com maior prevalência de hantavirose, exigiria um monitoramento intensificado de casos suspeitos e ações de educação sobre os riscos associados ao contato com roedores. A identificação dessas áreas prioritárias, baseada na regionalização biogeográfica, permite otimizar a alocação de recursos e a capacitação de profissionais de saúde, garantindo uma resposta mais rápida e eficaz diante de potenciais surtos ou epidemias (RAMOS *et al.* 2020).

Especificamente, a regionalização proposta oferece uma aplicação na otimização da alocação de vacinas (EVERTJE; JAARVELD VAN; DEKKER, 2018). Estudos baseados em modelos matemáticos demonstraram que a alocação otimizada de vacinas, seja para fins preventivos ou durante epidemias, pode ser alcançada por meio de priorização geográfica (KEELING; SHATTOCK, 2012; MATRAJT; HALLORAN; LONGINI, 2013; WU; RILEY; LEUNG, 2007). Atualmente no Brasil, a alocação é gerenciada centralmente pelo Ministério da Saúde, que, com base em um cronograma nacional, envia as mesmas vacinas para todos os municípios (MAGDA; SANTOS; MARANHÃO, 2020). A distribuição equitativa de vacinas é uma política eficaz e ética (ARAZ; GALVANI; MEYERS, 2012); no entanto, acredita-se que a decisão de alocação de vacinas no Paraná poderia ser tecnicamente otimizada ao adotar a estrutura de regionalização descrita no presente estudo.

As aplicações dos resultados da regionalização para políticas de saúde pública ainda estão em fase prospectiva. MURRAY *et al.* (2018) indicaram que a regionalização biogeográfica oferece uma abordagem valiosa para investigar e formular hipóteses sobre variáveis e ocorrências históricas que potencialmente influenciam a disposição atual de assembleias de doenças ou riscos agregados de doenças. Além disso, quando os dados específicos de doenças ou patógenos estão faltando, os padrões prevaletentes de ocorrência de doenças infecciosas podem servir como uma fonte inicial de informações, lançando luz sobre as distribuições espaciais de vários riscos de doenças (MURRAY *et al.*, 2015).

## 5. Conclusão

O estudo da regionalização biogeográfica das doenças infecciosas no Paraná revelou que há um padrão geográfico de ocorrência das doenças e ele está estruturado em três porções do Estado: norte, noroeste e sul. A hipótese que melhor explicou o padrão espacial foi a de associação complexa que, apesar de não excluir as demais hipóteses, mostrou que a distribuição das doenças foi resultante de interações complexas entre agentes etiológicos e vetores com o clima, atividades humanas e uso e cobertura do território. Esta associação complexa indica que não há um único fator determinante, mas sim uma combinação sinérgica de fatores ambientais, sociais e ecológicos que, em conjunto, emergem da paisagem epidemiológica, demandando abordagens integradas e multidisciplinares para o controle e a prevenção de doenças infecciosas. A identificação de porções do Estado com doenças específicas, como a prevalência de esquistossomose e febre maculosa no norte, leishmaniose no noroeste e hantavirose no sul, demonstra oportunidade de abordagens especializadas para a saúde pública do Estado.

## Referências

ARAZ, O. M.; GALVANI, A.; MEYERS, L. A. Geographic prioritization of distributing pandemic influenza vaccines. **Health Care Management Science**, v. 15, p. 175–187, 2012.

BORCARD, D.; GILLET, F.; LEGENDRE, P. **Numerical Ecology with R**. 1. ed. Nova Iorque: Springer, 2011. 306p.

BRASIL. Portaria número 204, de 17 de fevereiro de 2016 - Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos

termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, n. 32, Seção I, p. 23-24, 2016.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. **Model Selection and Inference: A Practical Information-Theoretic Approach**. 2.ed. Nova Iorque: Springer-Verlag, 2002. 515p.

CAETANO, R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). In: BRASIL. **A Experiência Brasileira em Sistemas de Informação em Saúde: Volume 2: falando sobre os sistemas de informação em saúde no Brasil**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009. cap. 3, p. 41-64.

CAPRARELLI, G.; FLETCHER, S. A brief review of spatial analysis concepts and tools used for mapping, containment and risk modelling of infectious diseases and other illnesses. **Parasitology**, v. 141, n. 5, p. 581–601, 2014.

CARDOSO, D. T.; DE SOUZA, D. C.; DE CASTRO, V. N.; GEIGER, S. M.; BARBOSA, D. S. Identification of priority areas for surveillance of cutaneous leishmaniasis using spatial analysis approaches in Southeastern Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 19, p. 1-11, 2019.

CASHDAN, E. Biogeography of human infectious diseases: A global historical analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. 1–11, 2014.

DAPPORTO, L.; CIOLLI, G.; DENNIS, R. L. H.; FOX, R.; SHREEVE, T. G. A new procedure for extrapolating turnover regionalization at mid-small spatial scales, tested on British butterflies. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 6, n. 11, p. 1287–1297, 2015.

DAPPORTO, L.; RAMAZZOTTI, M.; FATTORINI, S.; TALAVERA, G.; VILA, R.; DENNIS, R. L. H. Recluster: An unbiased clustering procedure for beta-diversity turnover. **Ecography**, v. 36, n. 10, p. 1070–1075, 2013.

DIAS, T. P.; VERSTEG, N.; JARDIM, G. DE C.; BORGES, L. V.; LEAL, K. B.; GRESSLER, R. P.; FIGUEIREDO, F. B.; CLEFF, M. B. Leishmaniose visceral na região sul do Brasil: análise crítica frente a evolução epidemiológica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e45711528361-e45711528361, 2022.

DOXSEY-WHITFIELD, E.; MACMANUS, K.; ADAMO, S. B.; LINDA, P.; SQUIRES, J.; BORKOVSKA, O.; BAPTISTA, S. R. Taking Advantage of the Improved Availability of Census Data: A First Look at the Gridded Population of the World, Version 4. **Papers in Applied Geography**, v. 1, n. 3, p. 226–234, 2015.

DROISSART, V.; DAUBY, G.; HARDY, O. J.; DEBLAUWE, V.; HARRIS, D. J.; JANSSENS, S.; MACKINDER, B. A.; BLACH-OVERGAARD, A.; SONKÉ, B.; SOSEF, M. S.M.; STÉVART, T.; SVENNING, J. C.; WIERINGA, J. J.; COUVREUR, T. L. P. Beyond trees: Biogeographical regionalization of tropical Africa. **Journal of Biogeography**, v. 45, n. 5, p. 1153–1167, 2018.

DURÃES, L. S.; BITENCOURTH, K.; RAMALHO, F. R.; NOGUEIRA, M. C.; NUNES, E. DE C.; GAZÊTA, G. S. Biodiversity of potential vectors of rickettsiae and epidemiological mosaic of spotted fever in the state of Paraná, Brazil. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 577789, 2021.

ESCALANTE, T. Un ensayo sobre regionalización biogeográfica. **Revista Mexicana de Biodiversidad**, v. 80, n. 2, p. 551–560, 2009.

EVERTJE, L.; JAARVELD, W. VAN; DEKKER, R. The vaccine supply chain. **European Journal of Operational Research**, v. 268, n. 1, p. 174–192, 2018.

FAO. **The State of the World's Land and Water Resources for Food and Agriculture – Systems at breaking point: systems at breaking point**. 1.ed. Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2021. 82p.

FICK, S. E.; HIJMANS, R. J. WorldClim 2: new 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. **International Journal of Climatology**, v. 37, n. 12, p. 4302 - 4315, 2017.

- GODINHO, M. B. D. C.; DA SILVA, F. R. The influence of riverine barriers, climate, and topography on the biogeographic regionalization of Amazonian anurans. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018.
- GONZÁLEZ-OROZCO, C. E.; LAFFAN, S. W.; KNERR, N.; MILLER, J. T. A biogeographical regionalization of Australian Acacia species. **Journal of Biogeography**, v. 40, n. 11, p. 2156–2166, 2013.
- GREER, A.; NG, V.; FISMAN, D. Climate change and infectious diseases in North America: the road ahead. **Canadian Medical Association Journal**, v. 178, n. 6, p. 715–722, 2008.
- GUERNIER, V.; HOCHBERG, M. E.; GUÉGAN, J. F. Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. **PLoS Biology**, v. 2, n. 6, p. 740–746, 2004.
- HOLT, B. G.; LESSARD, J.-P. J. P.; BORREGAARD, M. K.; FRITZ, S. A.; ARAÚJO, M. B.; DIMITROV, D.; FABRE, P. H. P.-H.; GRAHAM, C. H.; GRAVES, G. R.; JØNSSON, K. A.; NOGUÉS-BRAVO, D.; WANG, Z.; WHITTAKER, R. J.; FJELDSÅ, J.; RAHBEK, C. An update of Wallace's zoogeographic regions of the world. **Science**, v. 339, n. 6115, p. 74–78, 2013.
- IBGE. **Manual técnico da vegetação brasileira**, número 1. 2ª. edição revista e ampliada. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2012. 271p.
- JOHNSON, P. T. J.; DE ROODE, J. C.; FENTON, A. Why infectious disease research needs community ecology. **Science**, v. 349, n. 6252, 2015.
- KEELING, M. J.; SHATTOCK, A. Optimal but unequitable prophylactic distribution of vaccine. **Epidemics**, v. 4, n. 2, p. 78–85, 2012.
- KEESING, F.; BELDEN, L. K.; DASZAK, P.; DOBSON, A.; HARVELL, C. D.; HOLT, R. D.; HUDSON, P.; JOLLES, A.; JONES, K. E.; MITCHELL, C. E.; MYERS, S. S.; BOGICH, T.; OSTFELD, R. S. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. **Nature**, v. 468, n. 7324, p. 647–652, 2010.
- KHATUA, A.; KAR, T. K.; NANDI, S. K.; JANA, S.; KANG, Y. Impact of human mobility on the transmission dynamics of infectious diseases. **Energy, Ecology and Environment**, v. 5, n. 5, p. 389–406, 2020.
- KREFT, H.; JETZ, W. A framework for delineating biogeographical regions based on species distributions. **Journal of Biogeography**, v. 37, n. 11, p. 2029–2053, 2010.
- LAGUARDIA, J.; DOMINGUES, C. M. A.; CARVALHO, C.; LAUERMAN, C. R.; MACÁRIO, E.; GLATT, R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 135–146, 2004.
- LÖWENBERG-NETO, P.; WINKELMANN, S.; VERZOTTO, K. Biogeographic regionalization of human infectious diseases in Brazil based on geographically explicit data. **Tropical Medicine and International Health**, 2023. <https://doi.org/10.1111/tmi.13914>
- MAGDA, C.; SANTOS, A.; MARANHÃO, A. G. K. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. Sup 2, p. 1–17, 2020.
- MATRAJT, L.; HALLORAN, M. E.; LONGINI, I. M. Optimal Vaccine Allocation for the Early Mitigation of Pandemic Influenza. **PLoS Computational Biology**, v. 9, n. 3, p. e1002964, 2013.
- MELO, H. A.; ROSSONI, D. F.; TEODORO, U. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0185401, 2017.
- METCALF, C. J. E.; WALTER, K. S.; WESOLOWSKI, A.; BUCKEE, C. O.; SHEVLIAKOVA, E.; TATEM, A. J.; BOOS, W. R.; WEINBERGER, D. M.; PITZER, V. E. Identifying climate drivers of infectious disease dynamics: Recent advances and challenges ahead. **Proceedings of the Royal Society B**:

**Biological Sciences**, v. 284, n. 1860, 2017.

MOURA, E. N.; PROCOPIUCK, M. GIS-based spatial analysis: basic sanitation services in Parana State, Southern Brazil. **Environmental monitoring and assessment**, v. 192, n. 2, p. 96, 2020.

MURRAY, K. A.; DASZAK, P. Human ecology in pathogenic landscapes: Two hypotheses on how land use change drives viral emergence. **Current Opinion in Virology**, v. 3, n. 1, p. 79–83, 2013.

MURRAY, K. A.; OLIVERO, J.; ROCHE, B.; TIEDT, S.; GUÉGAN, J. F. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. **Ecography**, v. 41, n. 9, p. 1411–1427, 2018.

MURRAY, K. A.; PRESTON, N.; ALLEN, T.; ZAMBRANA-TORRELIO, C.; HOSSEINI, P. R.; DASZAK, P. Global biogeography of human infectious diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 41, p. 12746–12751, 2015.

NEIDERUD, C. J. How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. **African Journal of Disability**, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2015.

NELSON, A.; WEISS, D. J.; VAN ETEN, J.; CATTANEO, A.; MCMENOMY, T. S.; KOO, J. A suite of global accessibility indicators. **Scientific Data**, v. 6, n. 1, p. 1–9, 2019.

PETERSON, A. T. Biogeography of diseases: A framework for analysis. **Naturwissenschaften**, v. 95, n. 6, p. 483–491, 2008.

POULIN, R. Parasite biodiversity revisited: frontiers and constraints. **International Journal for Parasitology**, v. 44, n. 9, p. 581–589, 2014.

PRIST, P.R.; PRADO, A.; TAMBOSI, L.R.; UMETSU, F.; DE ARRUDA BUENO, A.; PARDINI, R.; METZGER, J.P. Moving to healthier landscapes: Forest restoration decreases the abundance of Hantavirus reservoir rodents in tropical forests. *Science of The Total Environment*. v. 752, p. 141967, 2021.

QGIS DEVELOPMENT TEAM. **QGIS Geographic Information System**. Open Source Geospatial Foundation Project, 2022. Disponível em: <http://qgis.osgeo.org>. Acesso em: 22/01/2022.

RAMOS, M. C.; BARRETO, J. O. M.; SHIMIZU, H. E.; MORAES, A. P. G. D.; SILVA, E. N. D. Regionalization for health improvement: A systematic review. **PLoS One**, v. 15, n. 12, p. e0244078, 2020. REISEN, W. K. Landscape Epidemiology of Vector-Borne Diseases. **Annual Review of Entomology**, v. 55, n. 1, p. 461–483, 2010.

ROUSSEEUW, P. J. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 20, p. 53–65, 1987.

SCHEINER, S. M. The intersection of the sciences of biogeography and infectious disease ecology. **EcoHealth**, v. 6, n. 4, p. 483–488, 2009.

SINAN. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/>. Acesso em: 31 de julho de 2021.

SMITH, K. F.; SAX, D. F.; GAINES, S. D.; GUERNIER, V.; GUÉGAN, J. F. Globalization of human infectious disease. **Ecology**, v. 88, n. 8, p. 1903–1910, 2007.

STENSGAARD, A. S.; DUNN, R. R.; VENNERVALD, B. J.; RAHBEK, C. The neglected geography of human pathogens and diseases. **Nature Ecology and Evolution**, v. 1, n. 7, p. 1–2, 2017.

STEPHENS, P. R.; ALTIZER, S.; SMITH, K. F.; ALONSO AGUIRRE, A.; BROWN, J. H.; BUDISCHAK, S. A.; BYERS, J. E.; DALLAS, T. A.; JONATHAN DAVIES, T.; DRAKE, J. M.; EZENWA, V. O.; FARRELL, M. J.; GITTLEMAN, J. L.; HAN, B. A.; HUANG, S.; HUTCHINSON, R. A.; JOHNSON, P.;

NUNN, C. L.; ONSTAD, D.; PARK, A.; VAZQUEZ-PROKOPEC, G. M.; SCHMIDT, J. P.; POULIN, R. The macroecology of infectious diseases: a new perspective on global-scale drivers of pathogen distributions and impacts. **Ecology letters**, v. 19, n. 9, p. 1159–1171, 2016.

VENABLES, W. N.; RIPLEY, B. D. **Modern Applied Statistics with S**. 4. ed. Nova Iorque: Springer, 2002. 505p.

VILELA, B.; VILLALOBOS, F. LetsR: A new R package for data handling and analysis in macroecology. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 6, n. 10, p. 1229–1234, 2015.

WALLACE, A. R. **The geographical distribution of animals. With a study of the relations of living and extinct faunas as elucidating the past changes of the earth's surface**. Nova Iorque: Harper and brothers, 1876.

WHO. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiases: Progress report, 2020. **Weekly Epidemiological Record**, v. 96, p. 585–595, 2021.

WU, J. T.; RILEY, S.; LEUNG, G. M. Spatial considerations for the allocation of pre-pandemic influenza vaccination in the United States. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 274, p. 2811–2817, 2007.

ZUUR, A. F.; IENO, E. N.; ELPHICK, C. S. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 1, n. 1, p. 3–14, 2010.



Este artigo é distribuído nos termos e condições do *Creative Commons Attribution/Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual* (CC BY-NC-SA).