

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ)

INSTITUTO DE ECONOMIA (IE)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICAS PÚBLICAS, ESTRATÉGIAS E
DESENVOLVIMENTO (PPED)

PAULO CESAR PIERONI GUEDES

**MAPEAMENTO DA COLABORAÇÃO CIENTÍFICA EM MENINGITE FÚNGICA:
UMA ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DAS REDES INSTITUCIONAIS DE PESQUISA**

RIO DE JANEIRO

2017

Paulo Cesar Pieroni Guedes

**MAPEAMENTO DA COLABORAÇÃO CIENTÍFICA EM MENINGITE FÚNGICA:
UMA ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DAS REDES INSTITUCIONAIS DE PESQUISA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientador: Carlos Medicis Morel.

Rio de Janeiro - RJ

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

G924 Guedes, Paulo Cesar Pieroni.

Mapeamento da colaboração científica em meningite fúngica: uma análise da evolução das redes institucionais de pesquisa / Paulo Cesar Pieroni Guedes. – 2017. 111 p. ; 31 cm.

Orientador: Carlos Medicis Morel

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2017.

Bibliografia: f. 105 – 111.

1. Meningite fúngica. 2. Inovação - Saúde. 3. Redes de coautoria. I. Guedes, Paulo Cesas Pieroni, orient. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Economia. III. Título.

CDD 616.82

Paulo Cesar Pieroni Guedes

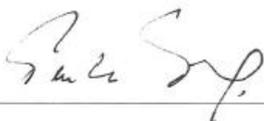
MAPEAMENTO DA COLABORAÇÃO CIENTÍFICA EM MENINGITE
FÚNGICA: UMA ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DAS REDES
INSTITUCIONAIS DE PESQUISA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Aprovada por:



Prof: Carlos Medicis Morel (Orientador)
PPED/FIOCRUZ



Prof: Paulo Bastos Tigre
PPED/UFRJ



Prof: Marcio Lourenço Rodrigues
Instituto de Microbiologia - IMPG/UFRJ

Rio de Janeiro
2017

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de chegar até aqui e minha esposa Simone Siqueira pelo apoio intelectual e emocional, na direção da concretização desta etapa, incondicionalmente. Agradeço aos meus pais, que ainda hoje estão comigo compartilhando este momento. Ao meu filho Patrick, sempre atento com o andamento da dissertação e incentivador constante mesmo nos momentos difíceis.

Ao direcionamento da proposta de pesquisa e sempre pela disponibilidade amiga do meu orientador Carlos Medicis Morel, que aceitou de pronto a tarefa de orientação, durante um rápido café na UFRJ, quando eu estava meio perdido com meu projeto inicial. Permitiu-me empreender com plena liberdade e a adquirir compreensões e análises científicas apaixonantes quanto ao tema.

Agradeço a amiga Bruna Fonseca pela oportunidade de conhecer e ampliar minhas referências teóricas, ancoradas num grande desafio que foi lidar com diferentes softwares ao mesmo tempo, através da clareza e lógica impecáveis. Agradeço também amiga Priscila Albuquerque pelos profundos conhecimentos transmitidos no papel especialista na doença, objeto do estudo e pelo papel de incentivadora. Ambas sempre demonstraram um fraterno olhar de preocupação com o desenvolvimento e conclusão do trabalho, ao mesmo tempo garantindo a motivação em seguir em frente. Uma dupla de ouro! Muito obrigado, doutoras! Conseguimos!

Às contribuições dos professores Paulo Tigre e Marcio Rodrigues, que compuseram a banca avaliadora no momento da qualificação e na defesa, apontando de maneira decisiva caminhos que tornaram o trabalho mais relevante e instigante, muito melhor ao final. Aos amigos do PPED, Davi Sampaio, Pedro Paulo Mesquita e Renata Almeida, sempre parceiros, confidentes e anjos da guarda nas dificuldades.

Aos amigos Carmen Romero, Daniel Sauvignon, Claudio Manoel Rodrigues, Alberto Dias, Marcelo Alves, Francelina Silva e Adriano Campos pelos principais incentivadores de primeira hora, ainda em tempos de pré-projeto e seleção ao programa do PPED. Tudo começou aí; valeu pessoal, por tudo. A galera de TI do CDTs que sempre viabilizaram acesso remoto a base de dados e servidores, garantindo a continuidade da pesquisa, mesmo de casa.

Aos colegas do CDTs, principalmente ao Eduardo Martins, viabilizador de todo o processo – do início ao fim - com sua mais absoluta confiança em minha capacidade e na liberdade oferecida que, um pesquisador necessita para fazer acontecer. Muito obrigado, chefe, de verdade!

Aos amigos da secretaria do PPED, sempre muito compreensivos e solucionadores dos pepinos que criamos. Nesse sentido, um agradecimento especial às coordenadoras Renata la Rovere e Maria Tereza Leopardi nas soluções, em tempos distintos, que permitiram minha travessia nas obrigações discentes, a partir de um drama familiar vivido no período, já na reta final da defesa da dissertação.

Muito obrigado a todos!

“Quero para mim o espírito
desta frase, transformada a forma para a casar com o que eu sou:
Viver não é necessário; o que é necessário é criar”

Fernando Pessoa

RESUMO

PIERONI, P. (2017). Mapeamento da Colaboração Científica em Meningite Fúngica: Uma Análise da Evolução das Redes Institucionais de Pesquisa. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED). Instituto de Economia (IE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro: setembro de 2017.

A geração e o uso estratégico de informações, inteligência e pesquisa em saúde são amplamente reconhecidos como parte integrante das funções de liderança e governança dos sistemas nacionais de saúde. A recente disseminação de formas colaborativas de desenvolvimento da pesquisa e o estímulo crescente à formação de redes para tratar de temas estratégicos para o país demonstram a importância deste tipo de estrutura para o atendimento às demandas sociais e justificam, portanto, a motivação principal deste trabalho. Um dos principais desafios, entretanto, é a integração de análise de redes sociais com modelos empíricos causais e abordagens econômicas mais tradicionais voltadas para a avaliação dos resultados e impactos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Metodologicamente, o uso da análise de redes sociais (ARS) propiciou identificar fundamentos e padrões de pesquisa colaborativa em atendimento ao objetivo geral deste trabalho que foi propor um modelo de geração de informações estratégicas para instituições de ciência e tecnologia em saúde, que permitissem mapear a colaboração e inovação das redes institucionais de pesquisa científica em meningite fúngica, em seu tipo mais agressivo, a meningite criptocócica (MC), entre 1991 a 2015, a fim de sugerir ações de melhorias, que colaborassem para a superação do estágio atual da doença. Revisando mais de 3.000 artigos de pesquisa em coautoria relacionados à MC indexado na base de dados da *Web of Science* e *Scopus* ao longo de um período de 25 anos, com mais de 2.000 instituições envolvidas, mostraram que a rede global de pesquisa em MC é fragmentada e está organizada em torno de alguns atores-chave em coautoria, principalmente financiados por recursos públicos. A fragmentação da rede indica espaço para uma maior cooperação entre as instituições, em ligações específicas para troca de conhecimento na direção a segmentos menos conectados e mais instituições periféricas poderiam promover a inovação. Espera-se que o foco e a abordagem escolhidos para esta dissertação contribuam para uma maior compreensão do papel das redes de colaboração científica na transferência de conhecimento, financiamento e inovações, para esta doença fúngica negligenciada.

Palavras-chave: Redes de coautoria, Inovação em saúde, Gestão do Conhecimento, Meningite meningocócica, Doenças negligenciadas, Financiamento.

ABSTRACT

PIERONI, P. (2017). Mapeamento da Colaboração Científica em Meningite Fúngica: Uma Análise da Evolução das Redes Institucionais de Pesquisa. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED). Instituto de Economia (IE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro: setembro de 2017.

The generation and strategic use of information, intelligence and health research are widely recognized as an integral part of the leadership and governance functions of national health systems. The recent dissemination of collaborative forms of research development and the growing stimulus to the formation of networks to deal with strategic issues for the country demonstrate the importance of this type of structure to meet the social demands and justify, therefore, the main motivation of this work. One of the main challenges, however, is the integration of social network analysis with causal empirical models and more traditional economic approaches aimed at evaluating the results and impacts of Research and Development (R&D). Methodologically, the use of social network analysis (SNA) enabled us to identify the foundations and standards of collaborative research in order to meet the general objective of this work, which was to propose a model for generating strategic information for health science and technology institutions, collaboration and innovation of the institutional networks of scientific research in fungal meningitis, in its most aggressive type, cryptococcal meningitis (CM) between 1991 and 2015, in order to suggest improvement actions that would help to overcome the current stage of the disease. Reviewing over 3,000 co-authored research articles related to CM indexed in the Web of Science and Scopus database over a 25-year period with over 2,000 institutions involved have shown that the global MC research network is fragmented and is organized around some key actors in co-authorship, mainly funded by public resources. The fragmentation of the network indicates a space for greater cooperation between institutions, in specific links to exchange knowledge towards less connected segments and more peripheral institutions could promote innovation. It is hoped that the focus and approach chosen for this dissertation will contribute to a greater understanding of the role of scientific collaboration networks in transferring knowledge, financing, and innovations to this neglected fungal disease.

Key-words: Co-authoring networks, Health innovation, Knowledge management, Cryptococcal meningitis, Neglected diseases, Funding.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Causas de morte na África subsaariana, excluindo o HIV/AIDS -----	29
Figura 2 – Incidência global de MC relacionada com o HIV -----	30
Figura 3 – Comparativo de investimentos entre doenças negligenciadas -----	31
Figura 4 – Relação financiamento x mortalidade em doenças negligenciadas -----	32
Figura 5 – Evolução do número de artigos científicos em <i>C neoformans</i> -----	33
Figura 6 – Comparativo em produção de artigos científicos -----	35
Figura 7 – Proposta de estruturação da análise de redes -----	38
Figura 8 – Tela de artigos científicos após aplicação de estratégias de busca -----	48
Figura 9 – Base final de artigos harmonizada -----	49
Figura 10 – Rede de pesquisa global em MC - países (1991-2015) -----	58
Figura 11 – Comunidades mundiais de pesquisa em MC (1991-2015) -----	61
Figura 12 – Rede de pesquisa global em MC (1991-1995) -----	67
Figura 13 – Rede pesquisa global em MC (1996-2000) -----	68
Figura 14 – Rede de pesquisa global em MC (2001-2005) -----	70
Figura 15 – Rede de pesquisa global (2006-2010) -----	72
Figura 16: Rede de pesquisa global (2011-2015) -----	74
Figura 17 – Mapa estratégico temático da MC -----	84
Figura 18 – Diagnóstico -----	86
Figura 19 – Terapia antifúngica -----	87
Figura 20 – Pesquisa biomédica básica -----	88
Figura 21 – Epidemiologia molecular e Ensaio de suscetibilidade -----	89
Figura 22 – Pesquisa biomédica básica -----	90
Figura 23 – Pesquisa biomédica básica -----	91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução mundial de publicações científicas em MC (1991-2015) ---	56
Gráfico 2 – Evolução das instituições na rede (1991-2015) -----	64
Gráfico 3 – Valores por agências de financiamento (2013-2015) -----	82
Gráfico 4 – Quantidade de Termos por <i>Clusters</i> -----	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos complexos institucionais identificados -----	51
Tabela 2 – Definição e detalhamento das métricas utilizadas -----	54
Tabela 3 – As dez instituições em número de artigos de coautoria (1991-2015) ---	57
Tabela 4 – Instituições com publicações no Brasil (1991-2015) -----	58
Tabela 5 – Quantidade total e distribuição dos tipos de instituições (1991-2015) -	63
Tabela 6 – Distribuição dos tipos de instituições sem colaboração (1991-2015) --	65
Tabela 7 – Métricas de rede ao longo do período (1991-2015) -----	76
Tabela 8 – Instituições mais influentes nas redes de pesquisa (1991-2015) -----	78
Tabela 9 – Métricas sem as principais instituições centrais (1991-2015) -----	79
Tabela 10 – Instituições com financiamento de pesquisas em MC (2013-2015) ---	80
Tabela 11 – Principais financiadores de pesquisa em MC por país (2013-2015) --	81
Tabela 12 – Identificação dos <i>clusters</i> em temas estratégicos da MC -----	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARS	Análise de Redes Sociais
ART	Antiretroviral
CEIS	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
MC	Meningite Criptocócica
C&T	Ciência e Tecnologia
C,T&I	Ciência, Tecnologia e Inovação
GAFFI	<i>Global Action Fund for Fungal Infections</i>
G-FINDER	<i>Global Financing of Innovation in Neglected Diseases</i>
HAART	<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia
INI	Instituto Nacional de Infectologia
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteiras
NIH	<i>National Institute of Health</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
PLOS NTD	<i>Public Library of Science Neglected Tropical Diseases</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
SUC	Sistema de Universidades da Califórnia
SUL	Sistema de Universidades de Londres
SUS	Sistema Único de Saúde
SUT	Sistema de Universidades do Texas
TIC	Tecnologia de Informação e Comunicação
VA Admin	<i>Veteran Affairs Administration</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WoS	<i>Web of Science</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1. Interação, conhecimento e inovação	18
2.2. Visão geral de redes	21
2.3. Redes de Coautoria	23
2.4. Políticas de saúde brasileira e Doenças negligenciadas	25
2.5. Doença fúngica negligenciada: a meningite criptocócica (MC)	27
2.6. A importância da CM e o paradoxo	30
3. METODOLOGIA	36
3.1. Descrição do método	39
4. APLICAÇÃO DA ESTRUTURA PROPOSTA	45
4.1. ETAPA 1 – Recuperação de Publicações Científicas	45
4.2. ETAPA 2 – Normalização e limpeza dos dados	46
4.3. ETAPA 3 – Métricas e visualização das redes	53
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1. ANÁLISE DE DADOS	56
5.1.1. Número de publicações	56
5.1.2. Rede de pesquisa global em Meningite Criptocócica	58
5.1.3. Rede de pesquisa MC no nível da instituição	62
5.1.4. Desenvolvimento de rede ao longo do tempo	66
5.1.5. Métricas de rede ao longo do tempo	74
5.1.6. Distribuição de centralidade de grau	77
5.1.7. Geração do mapa estratégico temático da MC	82
5.2. DISCUSSÃO	92
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
6.1. LIMITAÇÕES	102
6.2. PERSPECTIVAS	103
REFERÊNCIAS	105

1. INTRODUÇÃO

As redes colaborativas são de grande valor para as instituições de ciência e tecnologia (C&T) como uma maneira de compartilhar, gerar e disseminar novos conhecimentos que possam levar a inovações. Admite-se que a rede de relacionamentos de uma indústria pode se transformar em uma verdadeira rede de recursos, na medida em que possibilita criar valor e permitir acesso a conhecimentos e inovação. Em última análise, se verdadeiras redes de inovação puderem ser geradas, o compartilhamento de conhecimentos, que se faz possível pela rede de relacionamentos a partir de suas interações, pode gerar novos produtos e/ou processos.

A geração e o uso estratégico de informações, inteligência e pesquisa em saúde são amplamente reconhecidos como parte integrante das funções de liderança e governança dos sistemas nacionais de saúde. Dessa forma, caminhando para muito além do desenvolvimento de novos produtos, processos e serviços, estes podem ser um caminho possível (WHO, 2007). A recente disseminação de formas colaborativas de desenvolvimento da pesquisa e o estímulo crescente à formação de redes para tratar de temas estratégicos para o país demonstram a importância deste tipo de estrutura para o atendimento às demandas sociais (BRASIL, 2012) e justificam, portanto, a motivação principal pelo tema.

De fato, na área de saúde este fenômeno tem particular importância tendo em vista sua natureza complexa e de alta tecnologia a serem enfrentados, cujos avanços demandam interações e trocas de conhecimento entre diversos atores de diferentes áreas, na busca de objetivos comuns e criação de novos produtos. A importância da malária, tuberculose e outras doenças para a saúde global é inquestionável, como é a necessidade de investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação nesses campos, por exemplo. No entanto, as estimativas mostram um desequilíbrio entre o financiamento e as taxas de mortalidade no campo da criptococose humana, outra doença de igual importância e foco deste trabalho. Esta observação demonstra que são necessários pontos de ação-chave para melhorar os resultados da criptococose, a micose mais fatal em pacientes com AIDS (RODRIGUES, 2016).

Na expressão mais agressiva da criptococose humana, a meningite criptocócica (MC) é uma infecção fúngica invasiva mortal, que continua a afetar centenas de milhares de pacientes com HIV em doença avançada a cada ano e é responsável por uma estimativa de aproximadamente 15% a 20% de todas as mortes relacionadas à AIDS (PARK *et al.*, 2009). No entanto, a MC se classifica entre a mais pobre das doenças “negligenciadas” financiadas no

mundo, recebendo 0,2% do montante relevante disponível para financiamento de pesquisa e de desenvolvimento (P&D), conforme aponta o *Policy Cures' 2016 Global Funding of Innovation for Neglected Diseases (G-Finder) Report* (MOLLOY, 2017). Embora a MC não seja formalmente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ou pelo *Public Library of Science Neglected Tropical Diseases (PLOS NTDs)* como uma doença tropical negligenciada, ela consta do relatório do G-FINDER, pois afeta desproporcionalmente as pessoas em países de renda baixa e média, com evidentes falhas de mercado em relação aos atuais medicamentos básicos antifúngicos e uma necessidade urgente de medicamentos novos, eficazes e menos tóxicos (*ibid.*).

Um dos principais desafios atualmente é a integração de análise de redes sociais com modelos empíricos causais e abordagens econômicas mais tradicionais voltadas para a avaliação dos resultados e impactos de P&D. Assume-se, portanto, como argumento que conhecer como a comunidade científica de pesquisa em MC se organiza, colabora e sobre que temas estratégicos se debruça ao longo do tempo, pode ajudar a compreender desequilíbrios entre as ações de financiamento em P&D e a importância clínica da MC. Assim, a partir do mapeamento e identificação de instituições centrais, poder-se-ia levantar questões que colaborassem na alteração do cenário crítico atual da doença, uma vez que não há vacinas fúngicas e o tratamento antifúngico é claramente ineficiente.

Buscando elucidar o papel das colaborações na dinâmica da transferência de conhecimentos na área de Micologia aplicada à saúde humana, esta dissertação teve como objetivo propor uma estrutura de geração de informações estratégicas para doenças negligenciadas, através da construção e análise das redes mundiais de colaboração em pesquisa científica em MC, entre 1991 a 2015. Dentre os objetivos específicos relacionados estão (i) mapear a colaboração científica e temas de pesquisa em meningite criptocócica (MC), entre 1991 a 2015; (ii) caracterizar a evolução das redes de pesquisa globais em MC, identificando suas instituições centrais e seus tipos e (iii) propor uma estrutura metodológica de análise de redes.

Dessa forma, esta dissertação utilizou a metodologia da Análise de Redes Sociais (ARS) aplicada à produção científica em coautoria de pesquisa em doenças negligenciadas, utilizando como exemplo a Meningite Criptocócica (MC) para o período de 1991-2015. No que se refere a metodologia, a investigação empírica com base nas redes de colaboração tem de ser acompanhada de respostas a algumas questões auxiliares sobre o tema. Como se estrutura e

evolui uma rede de coautorias ao longo do tempo? Como poderíamos utilizá-la de tal forma que seja compreensível e útil? Quais as instituições mundiais que colaboram sobre este tema? Existe alguma relação entre instituições que colaboram em pesquisa e financiamento? Tais redes podem ser mapeadas? Em resumo, a questão central desta dissertação a ser respondida é: *Como se estruturam as redes de colaboração da comunidade científica mundial de pesquisa em MC?*

Para tanto, este estudo propõe uma pesquisa de cunho exploratório e descritivo, visando construir o panorama das redes de colaboração e inovação das comunidades científicas mundiais em MC. A pesquisa bibliográfica se utilizou basicamente de artigos e livros, fundamentando-se principalmente na apreensão dos conceitos e metodologia apresentados por Newman (2001; 2004), Morel *et al.* (2007; 2009), além de Malerba e Vonortas (2009) e Vonortas (2012). Tais referenciais foram usados para traçar um panorama da comunidade mundial de pesquisa científica em MC, a partir de artigos científicos de coautoria, obtidos nas bases *Web of Science* (WoS) (TIJSSSEN, 2009) e Scopus dos últimos 25 anos, no período de 1991 a 2015. Uma vez concebida, a base resultante permitiu realizar e direcionar o mapeamento das suas redes de colaboração e inovação, através da utilização de softwares, tais como *VantagePoint*¹ e *Gephi*², entre outros. Para tanto, três principais etapas da análise de artigos em coautoria foram empregadas no desenvolvimento do trabalho: (i) a recuperação de publicações científicas; (ii) padronização de entradas para autores e instituições; (iii) a visualização da rede e cálculo de métricas; e (iv) a interpretação dos resultados (MOREL *et al.*, 2009; FONSECA *et al.*, 2016a).

Em seus resultados, buscou-se avaliar tendências de colaboração, identificar os principais pesquisadores e instituições, a evolução da rede ao longo do tempo e de temas estratégicos. Foram discutidas possíveis influências de fatores externos na colaboração de pesquisa e oportunidades de inovação produzidas pelas interações dentro das redes, assim como foram produzidas sugestões de melhoria em pesquisa em saúde. Exemplificando, o Observatório Global da OMS sobre Pesquisa & Saúde, que não só monitora o desenvolvimento e analisa pesquisas em curso em doenças, também poderia oferecer uma plataforma digital para ideias de pesquisa inovadoras em MC, de

¹ *VantagePoint is a powerful text-mining tool for discovering knowledge in search results from patent and literature databases. VantagePoint rapidly understand and navigate through large search results, giving a better perspective on information. The perspective provided by VantagePoint enables to quickly find WHO, WHAT, WHEN and WHERE, helping to clarify relationships and find critical patterns (Search Technology Inc., <http://www.thevantagepoint.com/>). Acesso em: 10 outubro 2016.*

² O software livre *Gephi* é uma plataforma interativa de visualização e exploração de todos os tipos de redes e sistemas complexos, grafos dinâmicos e hierárquicos”, desenvolvido em Java e roda tanto no Windows, Linux e Mac. Disponível em <http://http://gephi.github.io/>. Acesso em: 25 de setembro 2016.

forma a garantir que os centros de excelência existentes em pesquisa não se tornem monopolizadores e dificultem o desenvolvimento de ideias concorrentes.

A rede global de pesquisa em MC está organizada em torno de alguns atores-chave de coautoria, principalmente financiados por recursos públicos e o Brasil desempenha papel discreto. A fragmentação de rede indica espaço para uma maior cooperação entre as instituições, em ligações específicas para troca de conhecimento na direção a segmentos menos conectados e mais instituições periféricas poderiam promover a inovação. Valores de financiamento obtidos claramente mostram um desequilíbrio entre o financiamento e as taxas de mortalidade no campo da criptococose humana, quando apenas algumas poucas instituições centrais ainda ficam com boa parte do financiamento global. Esta observação demonstra que são necessárias ações para melhorar os resultados da MC, a micose mais fatal em pacientes com AIDS.

A dissertação foi estruturada da seguinte forma: após a introdução, apresenta-se o referencial teórico que subsidia e dialoga na construção e análise das redes de colaboração e inovação em doenças negligenciadas. Objetiva-se aprofundar alguns conceitos, sobre os principais temas explorados, tais como doenças negligenciadas, doenças fúngicas, MC, redes colaborativas e redes de inovação, facilitando a formulação e a proposição dos objetivos geral e específicos da pesquisa. Posteriormente, a dissertação explicita a coleta e análise de dados, além da apresentação dos resultados e discussão, finalizando com as considerações finais do estudo.

Diante do exposto, espera-se que o foco e a abordagem escolhidos para esta dissertação contribuam para uma maior compreensão do papel das redes de colaboração no desenvolvimento de conhecimento, financiamento, inovações e tecnologias, para a doença fúngica negligenciada MC. Além disso, tal esforço visa possibilitar o futuro desenvolvimento de modelos de análises estratégicas para a gestão de novas tecnologias e inovações, fomentando o desenvolvimento econômico e social das regiões onde elas se inserem.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A sequência e discussão pretendida por este capítulo que abre este trabalho possui um caráter de contextualização a partir de alguns conceitos centrais. Ela traz alguns elementos da inovação e seu processo, interações e da produção de conhecimento. Em seguida, dialoga-se com os conceitos de redes e com as doenças negligenciadas para refletir sobre o contexto mais amplo, sem necessariamente aprofundar todos os aspectos. Adicionalmente, esta apresentação do trabalho foi organizada desta forma para permitir ao leitor visualizar o contexto da discussão de seus elementos centrais com mais clareza. A reflexão é conduzida pelo debate das redes de coautoria e a produção de conhecimento em pesquisa científica.

2.1. Interação, conhecimento e inovação

Há tempos que a produção de inovações deixou de ser vista como um processo linear, previsível e exógeno à economia. Ao contrário, sua complexidade tem se mostrado cada vez mais em evidência, sendo refletida nos diversos elementos que influenciam seu desenvolvimento e difusão (BRULAND; MOWERY, 2005).

Para Callon (1990), uma das principais questões levantadas pela economia das mudanças tecnológicas é o papel desempenhado pela pesquisa científica no processo de inovação. Por muitos anos, duas hipóteses diametralmente opostas foram usadas nas tentativas de resposta: *technology push* e *market pull*. No entanto, a maioria dos especialistas agora reconhece que o cenário é muito mais complexo do que esses modelos lineares simples sugeriam. Uma rede de interações (redes tecno-econômicas) entre ciência, tecnologia e o mercado explicam o surgimento de inovações e sua difusão.

Dosi (1988) e Lazonick (2011) identificaram o processo de inovação como apresentando três características importantes. Em primeiro lugar, é altamente incerta, significando que as chances de sucesso não podem ser antecipadamente deduzidas. Assim, as técnicas usuais de gestão de risco são de pouca utilidade para os inovadores. Em segundo lugar, é cumulativo; isto é, o que foi aprendido e produzido no passado contribui para o que seja feito no presente e no futuro. Em terceiro lugar, é um empreendimento coletivo, com diferentes tipos de agentes desempenhando um papel, compartilhando riscos, onde se incluem os cientistas, trabalhadores, gestores, financiadores, consumidores, inclusive os formuladores de políticas.

Essa abordagem encontra reforço no livro “Quadrante de Pasteur: a ciência básica e a inovação tecnológica”, em que Stokes (2005) desenvolve seus argumentos em torno dos Quadrantes [Bohr; Pasteur e Edison] partindo de dois grandes cânones: (i) de que a pesquisa básica é realizada sem se pensar em fins práticos. Neste caso, foi planejada para persuadir o país e a comunidade política de que quaisquer tentativas de restringir a liberdade criativa do cientista básico seriam autodestrutivas; e, (ii) de que a pesquisa básica é precursora do progresso tecnológico. Portanto, foi planejada para persuadir a comunidade política de que o investimento em ciência básica geraria tecnologia para satisfazer um amplo espectro das necessidades do país.

Por motivos diferentes, Stokes admite ser necessária uma visão mais realista do relacionamento entre ciência básica e a inovação tecnológica para podermos estruturar políticas científicas e tecnológicas para um novo século. Demonstrando alinhamento a este pensamento, Fagerberg *et al.* (2007) sustentam que não por acaso o papel da inovação para o desenvolvimento de economias e sociedades tem recebido nas últimas décadas maior reconhecimento por parte de governos, organizações e indivíduos, fazendo com que este tema se mantenha no centro das discussões sobre progresso e crescimento econômico e social.

Não obstante, é importante reforçar que mudanças geradoras de desenvolvimento econômico também decorrem de casualidades, tais como a mudança de hábito, comportamento dos agentes empreendedores e suas interações, portanto aspectos não puramente econômicos. Nesse sentido, Fagerberg (2005) lembra que a inovação não é um fenômeno novo para a humanidade e ele acredita que exista algo inerente no ser humano que busca por novas formas de fazer as coisas. Assim, uma vez materializadas ou implantadas, tais inovações alteram as estruturas vigentes e desencadeiam um processo de mudança no mercado com positivas consequências econômicas (SCHUMPETER, 1961).

A questão central deste desafio parte do reconhecimento de que inovação e evolução de uma determinada indústria em questão são altamente afetadas pela interação de atores heterogêneos com diferentes saberes, competências e especializações, com relações que podem variar de competitiva a cooperativa, tanto formais como informais, de mercado para outras áreas não mercado, como governo ou ainda o terceiro setor (MALERBA, 2005). A natureza dessas interações, sua dinâmica e sua intensidade dependem dos setores estudados e período considerado. (FREEMAN, 1982; NELSON; WINTER, 1977; PAVITT, 1984).

Já Lundvall e Johnson (1994) preconizam a noção de aprendizagem pela interação para destacar novas formas de aquisição de conhecimentos diante de mudanças importantes na economia global, principalmente aquelas impactadas pelas tecnologias de informação e comunicação (TIC). Entretanto, esses autores destacam que as TIC não reduziram os custos de aquisição de informações e conhecimentos, o que determinou a necessidade de organizações buscarem esses recursos em fontes externas por meio de redes de cooperação e alianças estratégicas. Deste fato, Tigre (1998, p. 89) acrescenta que as tecnologias da informação são essenciais ao processo de inovação por possibilitarem o aumento da “produtividade no processo de geração, distribuição e exploração do conhecimento”.

Anos depois, complementarmente as proposições anteriores, Lundvall (1996) mostra que o crescimento de redes de conhecimento entre organizações se deu em virtude da complexidade das bases de conhecimento e de mudanças contextuais cada vez mais rápidas, motivando relações seletivas e de longo prazo para a produção e distribuição de conhecimentos. Por outro lado, a capacidade de aprender não é a mesma se procedente de indivíduos ou de empresas. Em outras palavras, o processo de aprendizagem é “socialmente vinculado; e as iniciativas de organizações e de instituições são cruciais para o surgimento do intercâmbio”. Por decorrência, políticas de inovação necessitariam ter uma dimensão social em que a qualidade do intercâmbio entre pessoas e organizações seja tratada como importante para serem empreendidas (LUNDVALL, 2001, p. 203).

Dado o caráter sistêmico dos processos de inovação vale lembrar que o comportamento das organizações também é moldado por instituições – tais como leis, regras, normas e rotinas – que por sua vez podem se constituir em incentivos ou obstáculos à inovação. Essas organizações e instituições são componentes de sistemas para a criação e comercialização do conhecimento. Portanto, as inovações emergem em tais “sistemas de inovação” (EDQUIST, 2005, p. 182).

Nesse contexto surge o conceito de Sistema Nacional de Inovação (LUNDVALL, 1992; FREEMAN, 1995; TIGRE, 2006), que segundo Edquist (2005, p. 183) é “um sistema que inclui todos os importantes fatores econômicos, sociais, políticos, organizacionais e institucionais, além de outros, que influenciam o desenvolvimento, difusão e uso de inovações”. Isto é, tais sistemas consideram e agregam (i) externalidades e sinergias geradas pelo aprendizado, (ii) a maneira como os negócios são realizados e (iii) os conhecimentos e habilidades das instituições afins.

Já século XIX, Marshall reconhecia as economias externas como fundamentais para o sucesso dos distritos industriais. A concentração de recursos humanos qualificados e capacidade produtiva de uma determinada região podem contribuir para aumentar significativamente eficiência coletiva das empresas individuais. Tais economias derivam da disponibilidade de fatores de produção especializados de baixo custo no mercado, em contraposição ao princípio fordista de aumento de produtividade através da melhor utilização dos recursos no interior da firma (KERSTENETZKY, 2009).

De alguma maneira, as redes seguem a proposta marshalliana ao ampliar os limites econômicos do distrito industrial para muito além de fronteiras geográficas, gerando externalidades positivas entre empresas integradas virtualmente. Para Tigre (2006), na medida em que os atores aderem a uma rede, ela aumenta e também se amplia a capacidade de comunicação entre os participantes. Por consequência, a utilidade da rede passa a ser maior, aumentando a capacidade de atrair novos participantes.

Em última análise, pode-se depreender que a conduta dos indivíduos ou agentes (econômicos ou não) e o seu comportamento estão associados ao fator motivador para as mudanças, sendo aqueles os principais promotores de novas combinações ou inovações, assemelhando-se das interações emanadas pelo processo de parcerias em pesquisa científica colaborativa e de coautorias, por exemplo, como estudado por Newman (2004). Uma vez reconhecida a importância dessas interações, a necessidade de desenvolver ferramentas para descrever empiricamente as diferentes formas que podem assumir, torna-se evidente.

2.2. Visão geral de redes

Newman (2001) define uma rede social como um conjunto de pessoas, em que cada um deles está familiarizado com algum subconjunto dos outros. Tal rede pode ser representada como um conjunto de pontos (ou vértices), denotando pessoas, unidos aos pares por linhas (ou arestas) que denotam um relacionamento. A princípio, pode-se construir uma rede social para uma sociedade ou empresa, para uma escola ou universidade, ou para qualquer outra comunidade, incluindo até o mundo inteiro.

Neste contexto, Malerba (2005) mostra que a literatura sobre redes entre agentes econômicos (atores) tem crescido, pois as redes vêm sendo estudadas em uma variedade de formas e já existem progressos, principalmente a respeito da análise de redes sociais (ARS). Importantes desenvolvimentos, tanto organizacional como estratégico, foram alcançados nos

estudos de redes, seja pelo exame do papel específico e a estratégia dos atores dentro das redes, seja pela análise de empresas e indústrias atuando em redes, ou pela abordagem ao “enraizamento social” (GRANOVETER, 1985) que elas proporcionam.

As redes sociais têm sido objeto de estudo tanto empírico como teórico nas ciências sociais por pelo menos 50 anos (*ibid.*). Em parte por causa do interesse inerente nos padrões de interação humana, mas também porque a sua estrutura tem importantes implicações para a disseminação da informação e de doenças (NEWMAN, 2004).

Wasserman e Faust (1994) identificaram diferentes metodologias e ferramentas de modelagem de redes, permitindo construir sistemas reais multidimensionais e que são utilizadas nas mais diversas áreas do conhecimento para modelar a topologia de redes. Elas permitem mensurar as propriedades estruturais envolvidas na rede como, por exemplo, a conectividade (como e com qual vértice estabelecem-se as ligações) e centralidade (qual vértice possui a melhor conexão ou maior influência). Cada propriedade é utilizada para caracterização topológica que por sua vez permite a identificação das propriedades das redes.

O desenvolvimento da teoria das redes complexas tem contribuições importantes da Física. Barabási (2005, p. 640) apresenta uma boa visão da evolução da “ciências das redes”³ e das possibilidades de ampla aplicação da teoria das redes complexas. Constituindo sistemas dinâmicos, podem ser representadas numa estrutura especial, abrindo espaço inclusive para estudos epidemiológicos de doenças ou na evolução do empreendimento científico:

For centuries, creative individuals were embedded in an invisible college, that is, a community of scholars whose exchange of ideas represented the basis for scientific advances. Although intellectuals built on each other's work and communicated with each other, they published alone. Most great ideas were attributed to a few influential thinkers: Galileo, Newton, Darwin, and Einstein. [...] In the 20th century, science became an increasingly collaborative enterprise, resulting in such iconic pairs as the physicist Crick and the biologist Watson, who were responsible for unraveling DNA's structure. The joint publications documenting these collaborations shed light on the invisible college, replacing the hidden links with published coauthorships. Although it is unlikely that large collaborations - such as the D0 team in particle physics or the International Human Genome Sequencing Consortium [...] - will come to dominate science, most fields need such collaborations. Indeed, the size of collaborative teams is increasing, turning the scientific enterprise into a densely interconnected network whose evolution is driven by simple universal laws.

³ A Ciência das Redes teve sua base na teoria dos grafos, iniciada pelo matemático Leonhard Euler em meados dos anos 1730. Ao propor uma demonstração matemática para solucionar o problema das sete pontes de Königsberg, Euler publicou o primeiro artigo que trata dessa teoria na história. Considerando o desenho das pontes como um grafo, Euler demonstrou que era impossível encontrar um caminho para cruzar as sete pontes da cidade sem jamais passar pela mesma ponte duas vezes (BARABÁSI, 2009).

Estudar as relações, intercâmbios, posição rede e status, estrutura de rede e evolução e características dos participantes e seus papéis na rede, proporciona uma lente para aspectos importantes nas contribuições efetivas e mais sustentáveis de políticas públicas, afetando as capacidades organizacionais para inovar. Seguindo essa linha mestra, considera-se que a rede de relacionamentos de uma indústria pode se transformar em uma verdadeira rede de recursos, na medida em que possibilita criar valor e permitir acesso a recursos e capacitações (VONORTAS, 2009). Em outras palavras, são consideradas verdadeiras redes de inovação, já que o compartilhamento de conhecimentos e recursos, que se faz possível pela rede de relacionamentos, pode gerar novos produtos e/ou processos (MALERBA; VONORTAS, 2009).

Nesse sentido, Morel *et al.* (2009) e Vonortas (2012) concordam que a metodologia de redes é explorada para visualizar a colaboração interfirmas e intergrupos, com vistas a identificar inovações, tal como nas redes de pesquisa, que impulsionam a criação do conhecimento e o processo de inovação resultantes do intercâmbio de informações, sobretudo da junção de competências de grupos de pesquisa que unem esforços na busca de objetivos comuns.

2.3. Redes de Coautoria

Os cientistas são levados a colaborar por várias razões. Seja devido à oportunidade para descobrir novos conhecimentos, ou pela busca da especialização na ciência, ou pela complexidade da infraestrutura exigida, bem como na necessidade de combinar diferentes tipos de conhecimentos e habilidades na solução de problemas complexos, como na saúde (SONNENWALD, 2007). Assim, a colaboração científica pode ser definida como a interação que ocorre dentro de um contexto social entre dois ou mais cientistas, o que facilita o compartilhamento de significado e cumprimento de tarefas em relação a um objetivo comum mutuamente compartilhado (*ibid.*).

Em uma de suas aplicações, a colaboração científica também pode ajudar a ampliar o alcance de um projeto de pesquisa e fomentar a inovação através do acesso a diferentes disciplinas (BEAVER, 2001). Análise de coautoria em ciência e tecnologia, portanto, fornece uma visão de padrões de cooperação entre indivíduos e organizações (NEUMAN, 2004). Apesar do debate sobre o seu significado e interpretação (BEAVER, 2001), a análise de coautoria ainda é amplamente utilizada para compreender e avaliar padrões de colaboração

científica. Nas redes de coautoria, os nós representam autores, organizações ou países, que estão conectados quando eles compartilham a autoria de um artigo (FONSECA *et al.*, 2016a).

Tomando como ilustração a área da Saúde, destacando o interesse central desta dissertação, Morel *et al.* (2005; 2007; 2009) destacam o papel das redes colaborativas no combate às doenças negligenciadas que afetam as populações pobres e marginalizadas em particular nos países em desenvolvimento, cujos principais componentes necessários ao bom funcionamento de qualquer sistema de inovação – empresas, governo e setor público, redes e financiamento - devem ser considerados. Adicionalmente, apontam como a análise de redes de coautorias pode ser uma poderosa ferramenta auxiliar no planejamento estratégico e na gestão de programas de financiamento de P&D e de fortalecimento institucional nestas doenças.

Aplicando a ARS, González-Alcaide *et al.* (2012) foram capazes de analisar a pesquisa global de colaboração em leishmaniose e caracterizar o perfil de colaboração, identificar os principais pesquisadores e países que tiveram o maior papel na rede, além de observar a tendência de cooperação e o desenvolvimento de grupos de pesquisa ao longo do tempo. De acordo com os autores, a ARS permite uma melhor compreensão do contexto notadamente de cooperação organizacional e social em que o conhecimento científico é gerado.

Outra aplicação desta metodologia foi a avaliação do relacionamento entre produtividade científica e desenvolvimento tecnológico em saúde. A análise das redes de publicação e patentes em tuberculose destacou o papel ativo da área acadêmica, mas um fraco engajamento da indústria no Brasil (MOREL *et al.*, 2012). Os autores recomendaram a análise conjunta de publicações científicas e patentes em países em desenvolvimento, onde os mesmos atores geralmente estão envolvidos tanto na pesquisa como na inovação tecnológica.

A escolha da indústria farmacêutica, como pano de fundo da pesquisa, está relacionada ao seu alto nível de inovação e pesquisa, além de ser um dos setores selecionados como estratégicos pelas políticas industriais e de inovação brasileiras desde a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) de 2004 até o Plano Brasil Maior de 2011, através das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) (BRASIL, 2013).

Para fins desta dissertação, portanto, o recorte desta indústria buscará um olhar para as doenças negligenciadas, em particular a doença fúngica meningite criptocócica (MC).

Considerada uma infecção oportunista, a maioria dos casos ocorre em populações com HIV/AIDS.

2.4. Políticas de saúde brasileira e Doenças negligenciadas

Um amplo campo de estudos sobre a maneira como países organizam suas instituições e suas políticas, visando à promoção do desenvolvimento econômico e social, vêm ganhando destaque nos últimos tempos, para além de outras motivações baseadas apenas nas dinâmicas de mercados. Esta seção procura estabelecer uma breve relação entre políticas industriais, políticas de saúde e as doenças negligenciadas de forma a contextualizar, sem aprofundamento já que não é o que se propõe este trabalho, o macro ambiente em que se insere a doença negligenciada MC. O efeito esperado é facilitar a compreensão da leitura, numa tentativa de partir-se de um cenário mais abrangente para um mais específico, sem entretanto, relativizar a importância da reflexão do tema.

Entre as principais contribuições para a ampliação e continuidade dos incentivos para o desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS)⁴, o Plano Brasil Maior, lançado em 2011 pelo Governo Federal, previa ações que visavam estimular a produção nacional do setor de fármacos e medicamentos, principalmente por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)⁵, fazendo com que tal setor fosse considerado protagonista das políticas públicas de incentivo à cadeia produtiva no Brasil (BRASIL, 2013).

De fato, o pressuposto de que um déficit⁶ produtivo e tecnológico do CEIS acumulado ao longo de anos anteriores contribuía para a vulnerabilidade da política social de saúde levou o Ministério da Saúde (MS) a endossar as políticas industriais e tecnológicas e a ser parte integrante destas (BRASIL, 2013). Não obstante, a concepção de uma política de saúde deveria

⁴ O Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) – designação adotada para o Sistema Produtivo da Saúde – caracteriza-se por constituir uma das áreas de fronteira com maior dinamismo, crítica para a economia do conhecimento, por envolver atividades de alta intensidade de inovação nos novos paradigmas tecnológicos, pela existência de uma base produtiva de bens e serviços bastante relevante, respondendo por parcela significativa do PIB nas economias emergentes e desenvolvidas, e por associar, inerentemente, a dimensão econômica e a social que definem o processo de desenvolvimento (Gadelha, 2006).

⁵ As PDPs configuram-se como modalidade de encomenda tecnológica realizada pelo Estado na presença de risco tecnológico, nos termos do artigo 20 da Lei 10.973/2004 (Lei da Inovação) e à luz da Portaria Interministerial Nº 128, de 29 de maio de 2008.

⁶ Quanto à participação dos segmentos produtivos do CEIS nesse quadro deficitário, note-se que somente em 2011, o subsistema de base química e de biotecnologia representa um saldo negativo de cerca de US\$ 7,6 bilhões. Deste total, US\$ 2,6 bilhões são decorrentes do déficit com a importação de medicamentos, US\$ 2,3 bilhões com a importação de insumos farmoquímicos e US\$ 1,7 bilhão com a importação de hemoderivados. O restante refere-se à aquisição externa de vacinas, de reagentes para diagnóstico e de soros e toxinas (Gadelha *et al.*, 2012).

levar em conta e, ao mesmo tempo, se beneficiar das políticas industrial e tecnológica principalmente para garantia de suprimentos de bens e serviços utilizados pelo SUS (HASENCLEVER, 2012).

Nesse contexto, o desenvolvimento de novos insumos para a saúde torna-se prioritário, através de produtos estratégicos para o país, sejam aqueles considerados de segurança nacional ou de importância econômica, principalmente no que se refere às doenças negligenciadas. Tal iniciativa constitui oportunidade para resgatar a competitividade da indústria nacional, além de atuar como estratégia tanto para diminuição da dependência externa por tecnologia, como para a redução das importações no setor (BRASIL, 2012).

Por outro lado, para Mahoney e Morel (2006):

O desafio é imenso, pois o país investiu desbalanceadamente em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação; não investiu em educação o necessário para usufruirmos da “economia do conhecimento”, nem para diminuirmos a iniquidade que nos divide e tampouco logrou desenvolver uma política industrial que articulasse a academia, o governo e o setor produtivo.

Algumas iniciativas relativamente recentes, como a aprovação e regulamentação da Lei de Inovação, apontam na direção correta. Na área da saúde, a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e o lançamento por esse departamento de vários editais estimulando a inovação em saúde, inclusive em doenças negligenciadas, constituem também passos importantes (*ibid.*).

Para Morel (2006), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Médicos Sem Fronteiras (MSF) propuseram a classificação das doenças em (i) globais, que ocorrem em todo o mundo; (ii) negligenciada, aquelas mais prevalentes nos países em desenvolvimento e (iii) mais negligenciadas, as que exclusivas dos países em desenvolvimento. Essa classificação representa uma evolução da denominação “doenças tropicais” por contemplar os contextos de desenvolvimento político, econômico e social. Nas palavras do autor, “ultrapassa a visão herdada do colonialismo de um determinismo geográfico da causalidade de doenças”. Ademais, sinaliza que o combate a essas enfermidades, que atingem particularmente as populações marginalizadas. Logo, conclui o autor, é essencial para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (ONU) para o milênio.

2.5. Doença fúngica negligenciada: a meningite criptocócica (MC)

Numa tentativa de clareza didática, nesta seção e na seguinte, procurou-se explicar mais detalhadamente e especificamente a doença fúngica negligenciada MC, seja pelo olhar da doença em si, mas também localizar geograficamente sua ocorrência e a população afetada, a partir de algumas estatísticas com auxílio de gráficos. Sua relação com outras doenças negligenciadas como a malária e a tuberculose também é discutida, permitindo criarem-se paradigmas quanto à importância médica e relevância em relação ao seu financiamento. A literatura específica de alguns autores e instituições recorrentemente referenciados foram utilizados como fontes especialistas no tema.

Consideradas na classificação da seção anterior como “doenças mais negligenciadas”, as infecções fúngicas estão presentes em todo o mundo. Globalmente em 2015, segundo o *Global Action Fund for Fungal Infections* (GAFFI), mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de uma infecção fúngica grave a cada ano. Destes, estima-se que mais de 1,35 milhões de pessoas morrem. Em comparação com mortes por malária e tuberculose, que são 1,2 e 1,4 milhões, respectivamente, as infecções fúngicas revelam um número equivalente. No Brasil, ocorrem mais de 6.000 casos de MC em pacientes com AIDS (Giacomazzi *et al.*, 2016).

Antes considerados inofensivos até alguns anos atrás, conforme alerta o Instituto Nacional de Infectologia (INI), os fungos foram se tornando cada vez mais agressivos e estão se espalhando em silêncio, de maneira oportunista; seja por conta da redução das defesas naturais das pessoas, seja por incidências de doenças ou tratamentos ineficazes. Muitas vezes negligenciados pela saúde pública, os fungos causam infecções graves e apresentam alta resistência a antifúngicos, podendo ser fatais (INI, 2015).

Na classificação do INI, as infecções fúngicas são divididas em infecções superficiais e infecções sistêmicas. As superficiais, também conhecidas como micoses superficiais, são as infecções em que a pele e as membranas mucosas ficam afetadas por conta da exposição aos fungos. Por outro lado, uma infecção fúngica sistêmica ocorre como um resultado de inalação dos esporos dos fungos. “Esses esporos entram para a corrente sanguínea e começam a afetar os órgãos internos. Enquanto as infecções superficiais podem ser facilmente diagnosticadas e tratadas, as infecções sistêmicas podem representar sérios riscos à saúde” (*ibid.*).

Segundo o CDC (2016), as infecções fúngicas:

[...] are often caused by fungi that are common in the environment. Most fungi are not dangerous, but some types can be harmful to health. Mild fungal skin diseases can look like a rash and are very common. Fungal diseases in the lungs are often similar to other illnesses such as the flu or tuberculosis. Some fungal diseases like fungal meningitis and bloodstream infections are less common than skin and lung infections but can be deadly.

[...]Cryptococcus neoformans is a fungus that lives in the environment throughout the world. Most people likely breathe in this microscopic fungus when they are children but never get sick from it, but in people with weakened immune systems such as those living with HIV/AIDS, Cryptococcus can stay hidden in the body and later become a serious (but not contagious) brain infection called cryptococcal meningitis.

Trazendo luz à MC, uma infecção do tipo sistêmica, que provoca inflamação do tecido que cobre o cérebro e a medula espinhal, é causado pelo *Cryptococcus*, um fungo encontrado no solo. A doença afeta predominantemente pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos (ou imunodeprimidos), tais como aquelas com HIV/AIDS (G-FINDER, 2015).

De acordo com os *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) dos EUA, a MC é um problema global (RODRIGUES, 2016). Em um estudo específico, Park *et al.* (2009) estimaram que cerca de 1.000.000 casos de MC ocorrem a cada ano em pacientes com AIDS, resultando em aproximadamente 600.000 mortes, em 3 meses após a infecção.

No Brasil, a *criptococose*⁷ foi caracterizada recentemente como a micose mais frequente, causando também a morte em pacientes com HIV/AIDS (ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012). Entretanto, nas estimativas de incidência global de doenças não existem dados disponíveis sobre a doença, uma vez que a MC não é relatada isoladamente. Por tais razões, é considerada uma infecção oportunista (RODRIGUES, 2016).

Embora a ampla disponibilidade de terapia antirretroviral (ART) tenha ajudado a reduzir infecções da MC em países desenvolvidos, ainda é um grande problema nos países em desenvolvimento, já que o acesso aos cuidados de saúde é limitado, principalmente na África subsaariana (*ibid.*). Considerando as altas taxas de mortalidade causadas por *criptococose* em

⁷ *Criptococose* é uma doença fúngica causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans* ou pelo *Cryptococcus gattii*. As pessoas podem se infectar com *Criptococose* após respirar o fungo microscópico do ambiente, presentes no solo, árvores ou animais. Afeta pele, próstata, olhos, ossos, trato urinário e sangue. As infecções causadas pelo *C. neoformans* são extremamente raras entre pessoas que têm sistemas imunológicos saudáveis; no entanto, o *C. neoformans* é uma das principais causas de doença em pessoas imunodeprimidas, como de HIV/AIDS. Já o *C. gattii*, ao contrário, acomete pessoas saudáveis e pode ser combatido eficientemente (CDC, 2016); por isso, esta espécie não está no interesse desta pesquisa.

doentes com AIDS e as dificuldades no tratamento da doença, fica claro que nova terapêutica e ferramentas de diagnóstico se fazem necessários (ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012). Como não há vacinas fúngicas e o tratamento antifúngico é claramente ineficiente, micologia médica precisa se expandir.

De fato, com base na revisão dos dados epidemiológicos disponíveis, Park *et al.* (2009) estimaram uma incidência global muito significativa da MC, tanto em números de infecções quanto de mortes associadas, como destacado na Figura 1.

Os números mundiais de infecções e mortes por MC se demonstram similares aos de doenças que têm recebido maior atenção da saúde pública. Somente na África subsaariana, por exemplo, as mortes devido à MC já correspondem a 530 000, chegando a ser mais frequente do que a tuberculose, com 350 000 (*ibid.*).

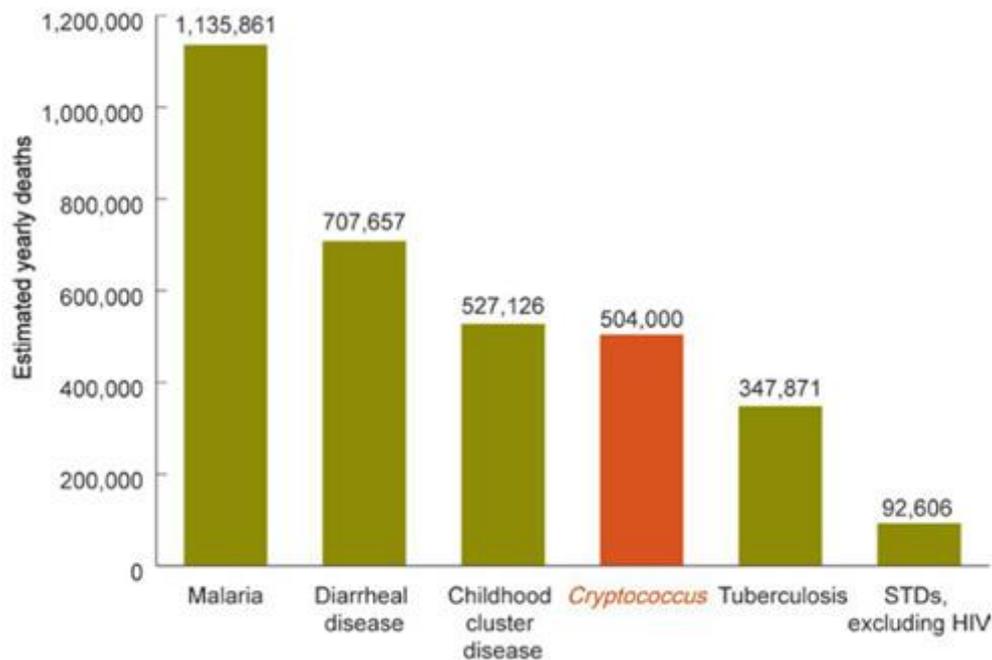


Figura 1: Causas de morte na África subsaariana, excluindo o HIV/AIDS

Fonte: CDC (2016), com base em Park *et al.* (2009, p. 528)

Logo que os primeiros casos de AIDS foram identificados nas cidades de São Francisco e Nova York nos EUA no início de 1980, as infecções fúngicas oportunistas foram a principal razão para a mortalidade por infecção pelo HIV.

Embora a pneumonia por *Pneumocystis*⁸ inicialmente tenha sido responsável por mais de 70% dos primeiros 400 óbitos registrados de HIV/AIDS, atualmente a MC é responsável pela maioria das mortes no mundo por infecção fúngica relacionada com o HIV, destacadamente na África subsaariana, como revela a Figura 2, confirmando a análise de Park *et al.* (2009). Além disso, a pandemia do HIV levou ao surgimento de mais infecções oportunistas no âmbito das micoses endêmicas (ARMSTRONG-JAMES *et al.*, 2014).

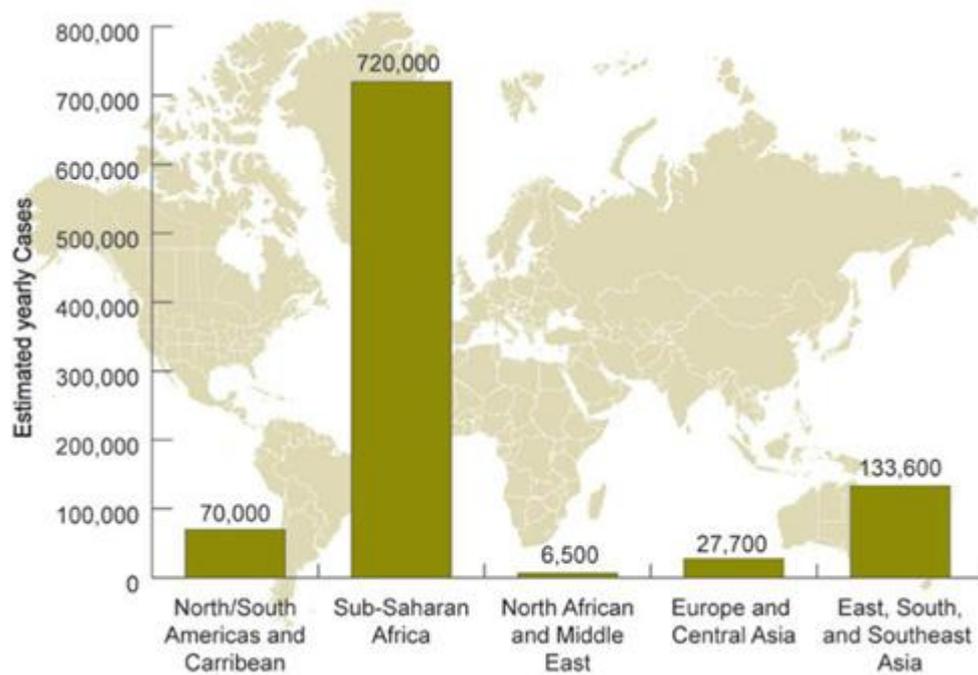


Figura 2: Incidência global de MC relacionada com o HIV
Fonte: CDC (2016)

2.6. A importância da MC e o paradoxo

Com base em informações fornecidas por quase 200 organizações em todo o mundo em 2014, o *Global Financing of Innovation on Neglected Diseases (G-FINDER)* apresentou um relatório sobre o investimento mundial em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos para 35 doenças negligenciadas, revelando um investimento total de US \$ 3.377.000.000. A malária e a tuberculose estão entre as doenças "de primeira linha", perfazendo um total de 35,5% do investimento total, garantindo este mesmo destaque em relatórios

⁸ *Pneumocystis pneumonia (PCP)* is a form of pneumonia, caused by the yeast-like fungus *Pneumocystis jirovecii*. *Pneumocystis pneumonia* is not commonly found in the lungs of healthy people, but, being a source of opportunistic infection, it can cause a lung infection in people with a weak immune system. *Pneumocystis pneumonia* is especially seen in people with cancer undergoing chemotherapy, HIV/AIDS, and the use of medications that suppress the immune system (WIKIPEDIA).

anteriores. Já a *criptococose* recebeu US \$ 5,8 milhões, que representa menos de 0,5% do financiamento da P&D mundial, conforme a Figura 3, ainda que a doença apresente taxas de mortalidade alarmantes, comparativamente (RODRIGUES, 2016).

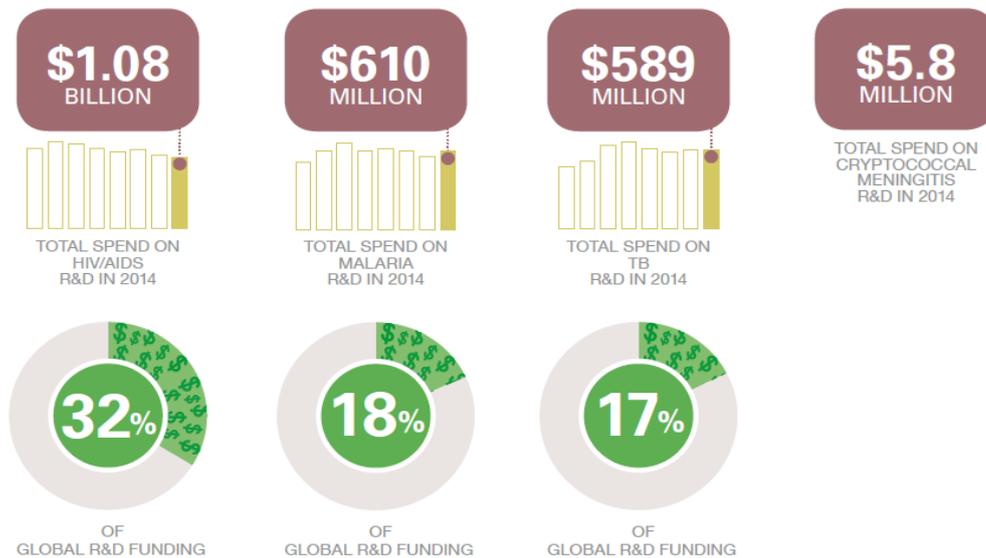


Figura 3: Comparativo de investimentos entre doenças negligenciadas

Fonte: Elaboração própria, adaptado de G-FINDER (2015)

Considerando apenas 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 1,1 milhões de pessoas morreram de tuberculose primária, ao passo que 0,39 milhões morreram de tuberculose associada ao HIV (WHO, 2014). Segundo as últimas estimativas da OMS, lançadas em dezembro de 2015, havia 214 milhões de casos de malária em 2015 e 438.000 mortes (WHO, 2015). Já no que se refere o financiamento de P&D em 2014, a tuberculose correspondia a US \$ 589 milhões, enquanto que a malária alcançava US \$ 610 milhões, respectivamente (RODRIGUES, 2016).

Chama atenção ao comparar-se o número de infecção por morte, por outro lado, uma vez que o da malária é semelhante aquele estimado pelo CDC dos EUA para *criptococose* humana, contrastando fortemente com o investimento de US \$ 5,8 milhões em P&D para esta doença fúngica. Em outras palavras, há comparação entre mortalidade das duas doenças, por exemplo, enquanto que seus financiamentos demonstram uma desigualdade abissal no aporte. Observa-se, portanto, claramente um desbalanceamento entre a importância clínica desta doença negligenciada e seu financiamento global (*ibid.*).

Nesta linha, a Figura 4 amplia esta relação de financiamento e de mortalidade calculada para *criptococose*, não só com malária, mas também para a tuberculose. Os valores foram obtidos com base nas taxas médias de mortalidade fornecidos pela OMS (malária e tuberculose), CDC nos Estados Unidos (*criptococose*) e as estimativas de financiamento obtido pelo G-finder. Os valores normalizados revelaram um investimento muito reduzido em *criptococose* em comparação com tuberculose e malária (*ibid.*)

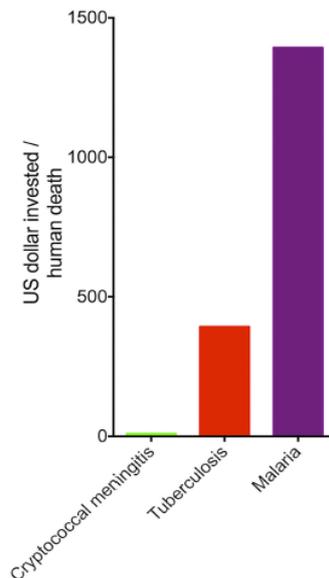


Figura 4: Relação financiamento x mortalidade em doenças negligenciadas
Fonte: Rodrigues (2016, p.3)

Price e Perfect (2011) ensinam que o patógeno fúngico mais comum que infecta o cérebro é o *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), um patógeno do tipo levedura encapsulada que é altamente eficaz em causar danos aos hospedeiros humanos imunodeprimidos, através da MC. Outro patógeno fúngico também relevante é o *Cryptococcus gattii*⁹ (*C. gattii*), mas que não será tratado no escopo deste estudo.

Com base nas definições do CDC (2016) se aprende em relação a estes fungos que:

People can become infected with C. neoformans after breathing in the microscopic fungus from the environment. Infection with the fungus Cryptococcus (either C. gattii or C. neoformans) is called cryptococcosis. Cryptococcosis usually affects the lungs or the central nervous system (the brain and spinal cord), but it can also affect other parts of the body. Brain infections with the fungus Cryptococcus are called cryptococcal meningitis.

⁹ *Cryptococcus gattii* is a fungus that lives in the environment in many tropical and sub-tropical areas of the world as well as British Columbia and the U.S. Pacific Northwest. *C. gattii* cryptococcosis is a rare infection that people can get after breathing in the microscopic fungus. The infection can affect the lungs, central nervous system, or both (CDC, 2016).

Neste ponto, cabe considerar que, para fins deste trabalho, o objeto da pesquisa proposto será a MC, doença provocada pelo fungo *cryptococcus neoformans*, em humanos com HIV/AIDS, considerando sua relevância clínica, como argumentado a seguir.

A importância médica do *cryptococcus neoformans* é considerável, uma vez que se observa um grande aumento no interesse da comunidade científica biomédica sobre este patógeno. A Figura 5 demonstra que nas últimas três décadas, o número de publicações científicas no campo aumentou exponencialmente (COLOMBO; RODRIGUES, 2015).

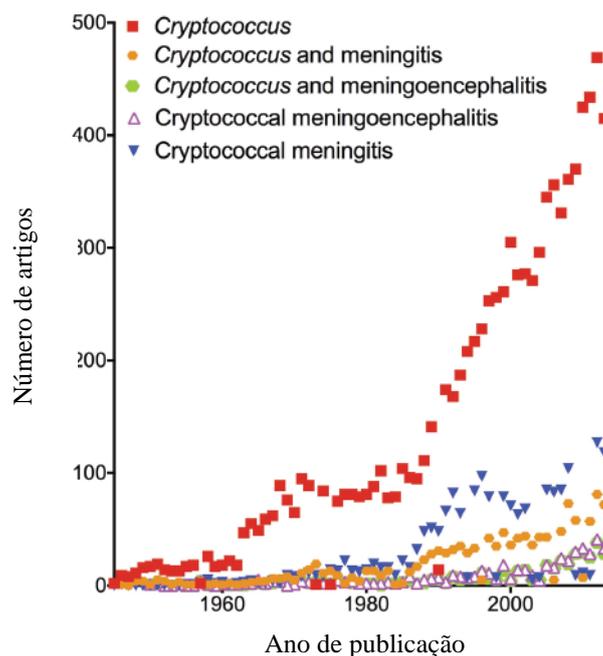


Figura 5: Evolução do número de artigos científicos em *Cryptococcus neoformans*
 Fonte: Adaptado de Colombo e Rodrigues (2015, p. 1.294)

O número anual de artigos foi obtido após uma pesquisa de artigos indexados ao PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) sobre *cryptococcus* e/ou doenças cerebrais relacionadas e publicados entre 1945 e 2014. Usando as palavras-chave listadas no topo da Figura 5, foram observadas tendências de aumento em todos os casos (*ibid.*).

De fato, esse interesse da comunidade científica biomédica é fundamentado. Em artigo na revista *Science*, Denning e Bromley (2015) afirmam que a MC é um importante alvo de desenvolvimento tecnológico de novos fármacos. Para substâncias conhecidas, a doença

responde mal ao fluconazol¹⁰, com taxa de mortalidade maior que 60% em 10 semanas na África subsaariana. Embora a combinação das substâncias anfotericina B¹¹ e flucitosina¹² ofereça melhores resultados, a combinação não está amplamente disponível e é difícil de administrar de forma segura. Concluem que um novo potente agente para a MC tem a potencial de salvar muitas vidas.

Em recente reportagem intitulada “*How to Stop Crypto, A Deadly Disease So Neglected It’s Missed on the “Neglected List”*”, a revista Newsweek (2016) demonstra concordar com este atual estágio de tratamento da MC:

[...] When the TB Alliance was launched in 2000, no TB drugs were in clinical development. In the past 15 years, the organization has gotten tremendous financial support from the Gates Foundation to develop a faster cure for TB, and today it boasts “the largest portfolio of potential new TB drugs in history.” For cryptococcal meningitis, however, little has changed. The drugs recommended for first-line treatment, flucytosine and amphotericin B, are more than 60 years old, highly toxic and prohibitively expensive. Patients on amphotericin B must be closely monitored for renal failure, one of several potentially life-threatening side effects — so bad the drug is often referred to as “amphoterrible.” Despite that, amphotericin B is considered a luxury in many countries and is seldom available. Flucytosine has not been approved for importation, distribution and marketing by a single regulatory agency on the African continent. Even fluconazole, an effective, if suboptimal, antifungal that went off patent more than a decade ago, is often in short supply there.

Por outro lado, quando se avalia a produção científica de artigos em MC e se compara com outras doenças como a malária e tuberculose, para o período entre 2010 e 2014 por exemplo, sua produção revela-se ainda discreta, como pode ser visto na Figura 6, indicando espaços para crescimento na geração e produção de conhecimento e pesquisa.

¹⁰ Fluconazol é um fármaco utilizado como antimicótico, pertencente a classe dos antifúngicos triazólicos. Podendo ser administrado pela via oral, tópica e intravenosa, é um potente inibidor da síntese de esterol dos organismos suscetíveis. É um fármaco que deve ser evitado na gravidez e lactação por passar para o leite materno e a relação de efeito do medicamento não estar bem esclarecida em relação ao feto. É específico para enzimas relacionadas ao citocromo P450 dos fungos (WIKIPEDIA).

¹¹ A anfotericina B (Abelcet, AmBisome, Amphocil, Fungizone) é um antifúngico da classe dos polienos produzido por cultura de actinomicetos *Streptomyces nodosus* uma bactéria filamentosa, em 1955 no Instituto Squibb de Pesquisa Médica a partir de culturas de um estreptomiceto isolado a partir de amostras de solo colhido na região venezuelana do rio Orinoco (*ibid.*).

¹² Flucitosina. *Flucytosine, also known as 5-fluorocytosine (5-FC), is an antifungal medication. It is a fluorinated pyrimidine analogue. 5-FC is structurally related to the cytostatic fluorouracil and to floxuridine. It is available by mouth and in some countries also in injectable form. The solution is physically incompatible with other drugs including amphotericin B. Flucytosine was first made in 1957 but its antifungal properties were discovered in 1964. Flucytosine is on the World Health Organization's List of Essential Medicines, the most important medication needed in a basic health system (ibid.).*

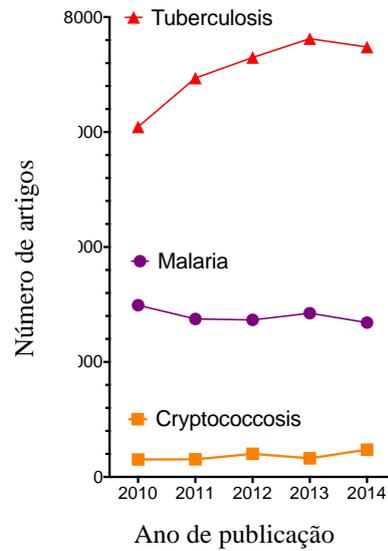


Figura 6: Comparativo em produção de artigos científicos
 Fonte: Apresentação, Rodrigues (2016)

Até este ponto, a exposição deste cenário revela uma descrição paradoxal. Se por um lado existe real interesse da comunidade científica biomédica em MC, doença de elevada taxa de mortalidade, uma vez que não há vacinas fúngicas e o tratamento antifúngico é claramente ineficiente, por outro, são muito baixos os investimentos nesta doença negligenciada, se comparadas com outras de equivalente taxa de mortalidade, como a tuberculose. Ainda, o conhecimento na área está em expansão, mas os indicadores ainda são discretos em comparação com outras doenças.

3. METODOLOGIA

A estratégia da escolha da metodologia para esta pesquisa sugere uma abordagem na identificação das redes de colaboração e coautoria de pesquisa em MC. Em relação ao método empregado, foi realizada uma pesquisa quali-quantitativa, com finalidade exploratório-descritiva, adotando-se como procedimento técnico da pesquisa a ARS.

Partindo do pressuposto de que as interações propiciam a convergência e a troca de informação entre atores – indivíduos, grupos, organizações – que compartilham objetivos ou interesses por meio de interligação direta ou indireta, a ARS é uma metodologia quali-quantitativa que possibilita mapear as interconexões existentes e os elementos em interação, e analisar padrões de relacionamento, com base no fluxo da informação. A explicação para tal escolha, parte do princípio de que esta abordagem é muito mais rica em proporcionar *insights* do objeto de pesquisa, pois parte da observação direta de um fenômeno social em processo, em curso e que seu resultado final descortina múltiplas possibilidades. Tal metodologia é definida por Creswell (2007, p.34) como “método misto” de pesquisa.

A ARS considera possível a expansão do conhecimento na “pesquisa e a análise de redes de coautoria em artigos científicos” (MOREL *et al.*, 2009), na medida em que tais redes “permitem complementar os processos e critérios usuais utilizados para a avaliação, seleção e acompanhamento de informações sobre projetos em várias etapas e estágios de programas de P&D em saúde” (*ibid.*). Conforme os autores, as três principais etapas da análise de artigos de coautoria a serem empreendidas são: (i) a recuperação de publicações científicas; (ii) padronização de entradas para autores e organizações; (iii) a visualização da rede e cálculo de métricas; e (iv) a interpretação dos resultados.

Com o esforço de revisão da literatura, foi possível estabelecer o referencial teórico, que serviu de base para a pesquisa, cujo conteúdo foi parcialmente explorado, tanto na introdução, quanto ao longo desta dissertação. Assim, alguns autores foram privilegiados nas visões das áreas envolvidas nesta dissertação: (i) Meningite criptocócica: Park *et al.* (2009), Albuquerque e Rodrigues (2012); Colombo e Rodrigues (2015); Armstrong-James (2014); Rodrigues (2016), dentre outros; (ii) Doenças negligenciadas: Morel (2005) e Mahoney e Morel (2006). (iii) Redes: Wasserman e Faust (1994); Newman (2001) e (2004); Malerba (2005); Morel *et al.* (2005) e (2009); Vonortas (2009); Vonortas (2012); Malerba e Vonortas (2012); dentre outros; (iv) Inovação e conhecimento: Fagerberg *et al.* (2007); Lundvall (1992); Tidd *et al.* (2008);

Edquist (2005); Malerba (2005); Tigre (2006) dentre outros, (v) Sistemas de inovação: Lundvall (1992); Freeman (1995); Malerba (2003); Edquist (2005); Tigre (2006), dentre outros e Redes e redes de coautoria: Wasserman e Faust (1994); Newman (2001), 2004) e (2012); Morel (2005); Albert e Barabási (2002); Barabási (2002); Morel *et al.* (2009); Fonseca (2015), Fonseca *et al.* (2016a) e Fonseca (2017).

Outras fontes relevantes foram acrescentadas, ao passo com a evolução da elaboração da dissertação, como artigos de jornais, revistas, sites específicos etc., a fim de explicar termos técnicos e/ou duvidosos existentes no referencial teórico.

Por outro lado, não se pretendeu propor um tutorial excessiva e formalmente detalhado, mas um roteiro organizado e estruturado; em última análise uma proposta que pudesse ajudar aos leitores seja em sua compreensão, seja na sua eventual reprodução, objetivamente. Em que pese existir literatura relevante sobre o tema, pouco existe em língua nativa, contudo, especialmente na área das doenças negligenciadas. Desta forma, esta seção como um todo ficou mais extensa.

A produção dos resultados desta dissertação, tomando a doença MC como exemplo, seguiu esquematicamente as etapas da Figura 7, procurando atender a um dos objetivos específico deste trabalho, assim como permitir ao leitor o acompanhamento passo a passo da metodologia. Podendo ser visto ao final como uma análise das redes institucionais de pesquisa em MC, esta esquematização poderia ser replicada para quaisquer outras doenças que se desejassem investigar com os objetivos afins.

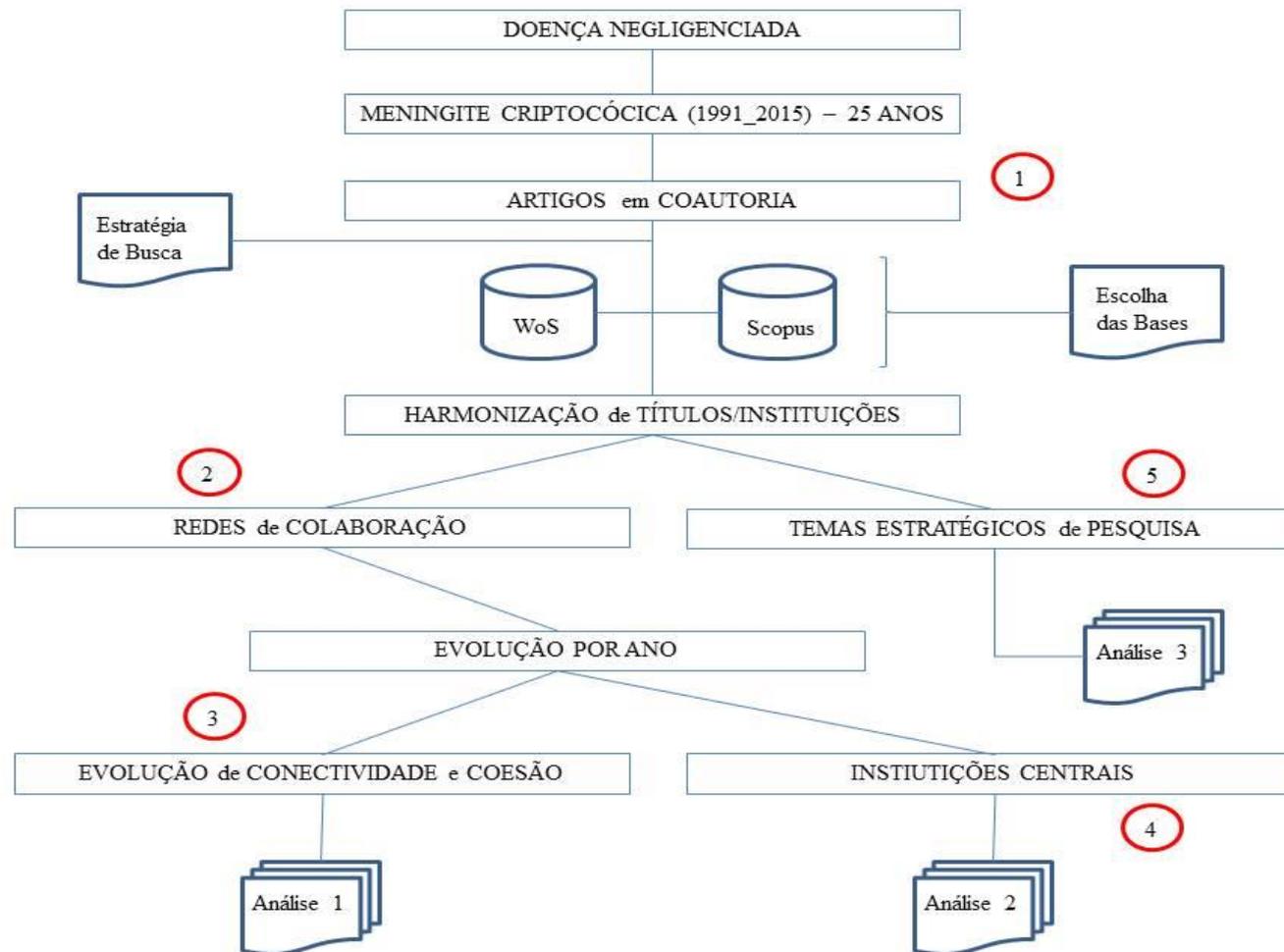


Figura 7: Proposta de estruturação da análise de redes

Fonte: Elaboração própria

As Análises 1, 2 e 3 são os produtos de cada uma das respectivas etapas 3, 4 e 5, que foram empreendidas ao longo do texto, em atendimento aos objetivos específicos propostos.

3.1. Descrição do método

Em atendimento a um dos objetivos específico propostos, de maneira geral, a proposta de estruturação de análise de redes pode ser dividida em quatro grandes etapas principais: (1) recuperação de publicações científicas; (2) normalização e limpeza de dados: harmonização de inscrições para autores e instituições; (3) rede de visualização e cálculo de métricas; e (4) interpretação de resultados, tendo como base o fluxo da Figura 7 e suportado em grande parte pelas etapas sugeridas e detalhadas em FONSECA *et al.* (2016a).

ETAPA 1 – Recuperação de publicações científicas

Os registros de publicação são coletados de bibliografia em bases de dados estruturadas, de forma a permitir a limpeza sistemática e padronização dos dados. Em estudos baseados em ARS, a correta ortografia dos nomes dos autores é fundamental para ligações precisas e confiáveis entre eles. Isso é muito comum, pois os autores em muitos casos possuem mais de uma forma de identificar-se em publicações científicas ou ocorrerem erros no momento de registro da publicação. Em outras palavras, uma vez garantida correta ortografia, consequentemente se garante a integridade de ligações para toda a rede. Exemplificando, o mesmo autor pode ter nomes diferentes nos registros resultantes de abreviaturas, omissões, mudanças de nome, além obviamente dos erros ortográficos. Ainda existe o fato de que diferentes autores poderem ter o mesmo nome, ou seja, haverem homônimos (FONSECA *et al.*, 2016a).

Portanto, todos estes casos podem gerar erros, fazendo com que as ligações sejam agregadas ou desagregadas incorretamente. Grandes diferenças foram encontradas em métricas entre redes de coautoria comparando nomes completos, nomes curtos ou o sobrenome seguido pela primeira inicial (*ibid.*).

A escolha do banco de dados mais apropriado dependerá do tema de estudo e sobre o tipo de rede pretendida que se pretende representar. Preferencialmente, essas bases de dados devem, segundo Fonseca *et al.* (2016a):

- a. Cobrir um grande número de publicações científicas e ter alta representação de fontes relacionadas à saúde;

- b. Fornecer informações e dados sobre as afiliações dos autores, permitindo a construção de redes. Na verdade este passo indica a variável de pesquisa, no caso deste estudo, as instituições (atores);
- c. Permitir a exportação de dados em formato tipo texto (padrão de extensão .txt) compatível com software de análise bibliométrica escolhido;
- d. Fornecer o nome completo dos autores na maioria publicações.

ETAPA 2 – Normalização e limpeza dos dados

O passo de padronizar e limpar os dados recuperados da etapa anterior pode ser feito manualmente ou usando software específico, dependendo do volume de dados e/ou disponibilidade de software em questão. O objetivo é consolidar (harmonizar) os nomes de um determinado autor ou instituição, a fim de garantir a associação correta de sua produção científica. Após o processo de limpeza, tanto individual como institucional, as matrizes de coautoria devem ser formatadas, de forma a mapear os relacionamentos entre os diversos nós. Com ajuda de um software essa construção é relativamente simples e automática (*ibid.*)

Nas matrizes, o nome de todos os nós da rede é inserido nas linhas e nas colunas, automaticamente. Quando um dado par de nós compartilha a autoria de um artigo, o número um (1) é colocado no cruzamento entre os dois; caso contrário, o número zero (0) é colocado na interseção. Se a colaboração ocorrer mais de uma vez, o número obtido será interpretado como igual ao total de trabalhos coautoria. Como nos casos de coautoria significa cooperação recíproca entre os participantes, todas as conexões são consideradas não direcionais.

Essas matrizes são então exportadas em formato de tabelas de texto na forma de um arquivo, devendo sofrer ainda alguns ajustes e limpeza por softwares gerenciadores de planilha eletrônica. Posteriormente devem ser importadas para um software que permite não só a visualização das redes, mas também a análise estatística do conjunto de dados, como descrito na Etapa 3. Dentre os mais usados e referenciados na literatura estão *Gephi*, *Ucinet*¹³ e *Pajek*¹⁴.

¹³ (BORGATTI *et al.*, 2002)

¹⁴ (BATAGELJ; MRVAR, 1998)

ETAPA – 3: Visualização de rede de coautoria e Análise estatística pelo cálculo de métricas

Esta etapa se refere à descrição das métricas quantitativas que permitem refletir as propriedades da rede (topologia) como um todo ou de seus nós individuais. A escolha de qual métrica utilizar depende do contexto, necessidades e objetivos da análise resultante. Assim, as métricas podem ser estudadas tanto ao nível da rede quanto ao nível individual (FONSECA *et al.*, 2016a).

As métricas no nível da rede fornecem informações em sua estrutura geral e suas propriedades. As medições mais comuns são (1) o número de nós e ligações; (2) densidade; (3) centralidade; e (4) estrutura da comunidade da rede. O número de nós e ligações representa o tamanho da rede. A densidade é uma métrica para medir a conectividade dentro da rede, sendo como a porcentagem do número de ligações existentes em relação a o número máximo de ligações possíveis em uma determinada rede (WASSERMAN; FAUST, 1994). A centralidade de grau refere-se ao grau em que as ligações estão concentradas em um ou poucos nós na rede, métrica extremamente útil para avaliar se há nós "dominantes" na rede. Já a estrutura da comunidade reflete a divisão de uma rede em grupos ou módulos cujas conexões internas são conexões densas e as externas são escassas, portanto revela existência de comunidades (NEWMAN, 2012).

Já as métricas ao nível individual descrevem a importância de um nó relativo a todos os outros nós em uma determinada rede, considerando as diferentes formas em que interage e se comunica com o restante da rede. As medidas de centralidade são as mais utilizadas na ARS para identificar os nós que têm significado estratégico na rede. A "centralidade do grau" pode ser definida como o número de ligações que um nó possui com outros nós. Quanto mais vínculos relacionais um nó possui, mais poder ou prestígio terá na rede. Já a "centralidade intermediária" tem como base a distância em que um nó particular está entre outros pares de nós em uma rede, conectando-os. Os nós que geralmente estão no caminho mais curto entre outros nós são considerados "centrais" porque controlam o fluxo de informações na rede conectando grupos diferentes. A "centralidade da proximidade" baseia-se no grau em que um nó está próximo de todos os outros nós na rede. Um nó é visto como central na medida em que não depende de outros como intermediários no fluxo das informações (FREEMAN, 1979).

A visualização é um componente importante da ARS, pois materializa a análise de resultados através de representações, permitindo vários *insights*, mais difíceis de ocorrer se estivessem disponíveis somente se estivessem em tabelas. Cada ator da rede seja individual, institucional, etc. geralmente é exibido como um círculo e seu tamanho e/ou cor pode refletir uma ou mais de suas características, como centralidade, nacionalidade, gênero, etc. e ser editado para uma melhor visibilidade após aplicação de algoritmos específicos disponíveis nos softwares para este fim (FONSECA *et al.*, 2016a).

ETAPA – 4: Interpretação de Resultados

A interpretação da exibição visual e os resultados das métricas devem estar orientados de acordo com as principais questões de pesquisa, contexto e informação necessários. Esta última etapa tem potencial, portanto, para descrever a estrutura geral da rede, identificar seus principais atores e seus diferentes papéis, percebendo não só o impacto da rede em diferentes contextos, mas também quais eventuais fatores poderiam ter influenciado sua configuração e evolução.

Essas informações podem ser usadas de várias maneiras. Seja para orientar estratégias de financiamento, identificar oportunidades de inovação, para fortalecer e desenvolvendo novas parcerias, identificar lacunas de conhecimento, na avaliação de recursos nacionais, regionais e possibilidade de colaboração internacional, mapeando áreas prioritárias e como referência para avaliar programas de pesquisa (FONSECA *et al.*, 2016a)

Bases notadamente reconhecidas como repositórios de conhecimento científico produzido, como *Web of Science* (WoS) e Scopus, foram escolhidas para este trabalho em função de sua abrangência em artigos científicos, além de permitirem a recuperação das informações de coautoria e filiação dos autores em campos específicos, fundamentais para a construção das redes. A base PubMed não foi considerada neste estudo porque somente em 2014 esta possibilidade foi disponibilizada.

Na tentativa de responder ao objetivo da pesquisa, a metodologia da dissertação - além do seu caráter exploratório e descritivo - abrange duas perspectivas complementares, trazendo luz aos atores da pesquisa proposta. Uma ampla, abordando a organização, suas competências e suas relações com outras instituições. Outra restrita, envolvendo os indivíduos, que são membros da organização. A perspectiva ampla permitiu o levantamento das competências

endógenas da organização, a identificação de seu padrão de colaboração e de suas alianças estratégicas com outras instituições. A perspectiva restrita, por sua vez, possibilitou a identificação dos relacionamentos dos membros, dos atores centrais e periféricos da organização e suas características, destacando o papel importante da rede interna (FONSECA, 2015). Em outras palavras, a informação bibliográfica contida nos trabalhos de pesquisa sobre filiação institucional, localização geográfica dos autores e financiamento da pesquisa, por exemplo, oferece uma gama de estatísticas comparativas sobre o perfil de cooperação na pesquisa de cada instituição (*ibid.*).

Neste estudo, a análise diz respeito a estatísticas agregadas no nível da instituição, variável de pesquisa do estudo, que foi usada para examinar e comparar as características de distribuição de seus padrões de parceria de pesquisa. Estes padrões podem proporcionar uma fonte externa de informações estratégicas, tais como perfis de indicadores quantitativos de parceria de pesquisa ao nível da instituição (NEWMAN, 2004). As informações sobre as afiliações institucionais dos pesquisadores, por sua vez, permitem uma repartição relativamente simples de pesquisa com parceiros ao longo de duas divisões institucionais: dentro ou fora da instituição, e setor público ou privado.

Em resumo, a análise se concentrou nos artigos científicos em coautoria com parceiros externos, a partir das buscas nas bases citadas, onde os primeiros autores geralmente pertencem às instituições líderes (seja como pesquisador principal, coordenador e/ou patrocinador) no âmbito da parceria que produziu estas publicações conjuntas. Os números de organizações externas nas publicações em coautoria de pesquisa, por outro lado, são indicativas do tamanho e escala das redes pesquisa associada. Esta informação proporciona a possibilidade de avaliar a propensão das instituições de se envolverem em acordos de colaboração com vários parceiros simultaneamente.

Já a ocorrência de diferentes endereços institucionais listados em cada publicação foi usada como um *proxy* para o número de parceiros institucionais envolvidos: um endereço reflete uma publicação de pesquisa e foi tratado como organização única sem quaisquer parcerias institucionais; alguns outros endereços poderão representar casos um-para-um ou parcerias de pequena escala; enquanto muitos parceiros tendem a refletir arranjos em rede em grande escala. Observa-se que diferentes endereços de uma filial ainda podem se referir a uma única e mesma empresa ou a instituição principal.

No entanto, análises baseadas em estatísticas e indicadores em bases científicas devem ser manuseadas com o devido cuidado como uma fonte confiável de evidência empírica conclusiva sobre uma cooperação científica genuína e em rede. Por exemplo, a partir de artigos em revistas biomédicas, podem-se obter dez ou mais empresas na lista de autor na filiação, muitos dos quais se referindo à disseminação de padrões científicos ou técnicos (por exemplo, protocolos de ensaios clínicos) ao invés de resultados de atividades de pesquisas conjuntas (FONSECA, 2015).

A próxima seção inicia a aplicação da estrutura proposta na metodologia (Figura 7), detalhando a estratégia de busca utilizada e sinalizando para os resultados em cada etapa, refletidos através das análises 1, 2 e 3 empreendidas, da mesma figura.

4. APLICAÇÃO DA ESTRUTURA PROPOSTA

Este capítulo se propõe a explicitar e detalhar a proposta de estruturação de análise de redes, utilizando como exemplo a MC. Buscou-se seguir as quatro etapas propostas no capítulo anterior. A escolha desta estratégia de organização deste trabalho é também para facilitar o acompanhamento passo a passo da aplicação da metodologia e a compreensão do leitor. Reforçando não se tratar de um tutorial de análise de redes, com este detalhamento, este capítulo resultou um pouco longo, uma vez que tratou a metodologia nas suas primeiras etapas, enquanto que o Capítulo 5 (Resultados e Discussão) da restante.

4.1. ETAPA 1 – Recuperação de Publicações Científicas

A estratégia de busca com as palavras-chave foi definida com base em conversas de validação com especialistas da área, a partir de informações e dados contidos em publicação anterior de Colombo e Rodrigues (2015).

Estratégia de busca – Panorama da pesquisa sobre meningite criptocócica (MC)

Base WoS:

Busca no: Título, resumo e palavras-chave de artigos científicos publicados ou *in press*

Período: 1991 a 2015 (25 anos)

Estratégia de busca: (TS= (*cryptococc**) AND TS=(*mening**)) AND PY=1990-2015

Resultado: 2.258 artigos

Base Scopus:

Busca no: Título, resumo e palavras-chave de artigos científicos publicados ou *in press*

Período: 1990 a 2015 (25 anos)

Estratégia de busca: (TITLE-ABS-KEY (*cryptococc**) AND TITLE-ABS-KEY (*mening**)) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 1989 AND PUBYEAR < 2016

Resultado: 2.952 artigos

Total das duas bases:

WoS + Scopus = 5.210 artigos

Para a coleta de dados, foram utilizadas informações obtidas de artigos publicados em periódicos (*articles/articles in press*), a partir de duas bases de dados distintas: a *Web of Science* (WoS), mantida pela Thomson Reuters, e a Scopus, mantida pela Elsevier.

As buscas foram feitas no modo *advanced search*, direcionadas ao título, resumo e palavras-chave. O período de análise será de 1991 a 2105, portanto de 25 anos. Para determinar este recorte temporal da análise, assumiu-se o ano de 1991 como inicial, considerando-se que a substância mais eficaz no tratamento da MC, o fluconazol, tem sua descoberta registrada no início desta década.

A estratégia de busca para a WoS foi ((TS=(*cryptococc**) AND TS=(*mening**)) AND PY=1990-2015) e para a Scopus, ((TITLE-ABS-KEY (*cryptococc**) AND TITLE-ABS-KEY (*mening**)) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 1989 AND PUBYEAR < 2016).

4.2. ETAPA 2 – Normalização e limpeza dos dados

Para a normalização e limpeza dos dados recuperados foi utilizado o software *VantagePoint*® (Search Technology Inc., <<http://www.thevantagepoint.com/>>). Após a exportação dos dados da WoS e da Scopus, os arquivos foram importados para o *VantagePoint*® utilizando filtros específicos para cada base de dados. Procedeu-se, em seguida, à junção das informações obtidas das duas bases por meio da ferramenta “Data fusion”. Foram utilizados os campos Resumo, Afiliação dos autores, Países, Autores, Dados de financiamento, Palavras-chave, Ano de publicação, Periódico e Título. Com as informações das duas bases consolidadas em um único banco de dados, as duplicatas foram removidas usando a ferramenta “*List clean up*” e validando a limpeza com os campos Ano de publicação, Título e Periódico. Após a harmonização dos dados, procedeu-se a padronização das afiliações dos autores (instituições), usando a mesma ferramenta. Este processo foi extremamente importante para uniformização dos dados e para a identificação da produção científica de uma mesma instituição.

Os dados já tratados foram traduzidos em matrizes de coocorrência específicas, geradas a partir do *VantagePoint*®, a fim de mapear coautorias entre instituições (redes de instituições x instituições). As matrizes foram convertidas em arquivos do tipo .csv (valores separados por vírgulas) e importadas para o software Gephi para visualização das redes (BASTIAN *et al.*, 2009).

Tipificação das organizações

A caracterização das organizações participantes das redes respeitará critérios assumidos no estudo, seguindo proposta utilizada por Fonseca (2015). Assim, a classificação, de acordo com as atividades exercidas, a partir de informações contidas em seus websites, independentemente de sua nacionalidade, será assim tipificada:

- Universidades: instituições de formação de profissionais de nível superior que realizam atividades de pesquisa e extensão;
- Outras instituições de ensino: instituições dedicadas à educação e formação de pessoal, que podem ou não realizar atividades de pesquisa e extensão. Inclui faculdades, centros universitários, escolas técnicas etc.;
- Unidades médicas: instituições que prestam serviços de atenção e diagnóstico médico, que podem ou não realizar atividades de ensino e pesquisa. Inclui os hospitais, centros de saúde e laboratórios clínicos, públicos ou privados, vinculados ou não a universidades;
- Institutos de pesquisa: centros ou instituições públicas ou privadas, dedicadas à pesquisa nas áreas de ciências exatas e da terra, ciências biológicas, engenharias, ciências da saúde ou ciências agrárias, que podem ou não realizar atividades de ensino e atenção médica;
- Órgãos governamentais: instituições diretamente vinculadas aos governos federal, estadual ou municipal, tais como ministérios e secretarias;
- Instituições de apoio à C&T: agências reguladoras, agências de fomento, organizações de metrologia, certificação, propriedade intelectual, ensaios, normalização, controle da qualidade, produção de insumos para saúde e demais atividades de apoio à C&T;
- Empresas: instituições de caráter privado, com fins lucrativos, e empresas públicas;
- Associações e alianças: acordos de cooperação entre instituições com propósitos comuns. Inclui as academias de ciências, organizações globais de promoção da saúde e também órgãos vinculados às Nações Unidas, de caráter e atuação global;
- Outros: instituições que não se enquadram em nenhuma das classificações anteriores.

Construção da base harmonizada

O resultado da construção da base harmonizada pode ser observado na Figura 8, que revela um total de 3.721 artigos, quando se partiu de uma base inicial de 5.210 artigos (WoS+Scopus), após aplicadas as estratégias de buscas descritas anteriormente. Esta base

sofreu duas limpezas visando eliminar existência de duplicação de artigos, gerando 4.167 novos artigos. A primeira automática, através da aplicação do filtro “*General*”, considerado bastante conservador e de pouca flexibilidade em divergências em seus resultados; portanto oferecendo alto grau de certeza. Este filtro reduziu a base inicial para 3.862 artigos. Já a segunda limpeza foi manual, através de leitura dos títulos dos artigos um a um, resultando na eliminação de 141 duplicados, portanto levando a nova base, a base 2, com 3.721 artigos.

Source File: G:\Biossegurança\Pieroni - Buscas\WoS(savedrecs (1).txt (+ 4 others) + G:\Biossegurança\Pieroni - Buscas\Scopus\scopus (1).csv + G:\Biossegurança\Pieroni - Buscas\Scopus\...
 Source Date:
 Source Database: ISI - WoS + Scopus-CSV

SUMMARY SHEET Number of Records: 4,167 Columns i

Field	Number of Items	% Coverage	Data Type	Meta Tags
(filters)	>=500			
Abstract	3,704	97%		Short Text
Author Affiliations (Full)	10,618	95%		Organization
Authors (Full Name)	16,493	99%		Person
Countries	269	95%		Country
Funding Organization	779	9%		Organization
Keywords (author's)	11,063	82%		Concept Specific
Publication Year	26	100%	Year	Date
Source	1,218	100%		
Title	4,024	100%		Record Title
Title (Cleaned)	3,861	100%		Record Title
Title (Cleaned) (Cleaned)	3,721	100%		Record Title
~Raw Record	4,167	100%		

Figura 8: Tela de artigos científicos após aplicação de estratégias de busca
 Fonte: Elaboração própria, a partir do *VantagePoint*®

Cabe esclarecer que foram estabelecidos novos critérios de exclusão para a base 2 com 3.721: (i) artigos com o campo *abstract* não preenchido (249) e (ii) artigos relacionados a não-humanos e/ou aqueles com “*gatti*” (e suas variantes), já que esta espécie de *cryptococcus* está fora do objeto de pesquisa, seja no título e/ou no resumo (200). Tais critérios eliminaram 492 artigos, levando a construção da base final, com 3.229 artigos.

Após a construção da base final pela aplicação dos critérios descritos, o próximo passo da metodologia foi harmonizar automaticamente os artigos através do campo *Author Affiliations*, resultando em 8.235 registros (Figura 9). Após os vários processos de limpeza, chegou-se a um resultado de 2.127 instituições, distribuídos por resultado de 112 países. Embora a informação de 302 instituições financiadoras de pesquisa seja importante, decidiu-se não utilizá-la, pois sua cobertura das publicações identificadas alcançou somente 10% do total.

Field	Number of Items	% Coverage	Data Type	Meta Tags
(filters)	>=500			
Abstract	3,145	97%		Short Text
Author Affiliations (Full)	8,502	96%		Organization
Author Affiliations (Full) (Cleaned)	8,235	96%		Organization
Author Affiliations (Full) (Cleaned) (1)	2,209	96%		Organization
Author Affiliations (Full) (Cleaned) (Cleaned)	2,104	96%		Organization
Author Affiliations (Full) (Cleaned) (Cleaned) (Cleaned)	2,095	96%		Organization
Author Affiliations (Full) QUASE FINAL	2,200	96%		Organization
Author Affiliations (Full) QUASE FINAL (Cleaned)	2,150	96%		Organization
Author Affiliations (Full) QUASE FINAL (Cleaned) (Cleaned)	2,148	96%		Organization
Author Affiliations (Full) QUASE FINAL (Cleaned) (Cleaned) (Cleaned)	2,131	96%		Organization
Author Affiliations (Full) QUASE FINAL (Cleaned) (Cleaned) (Cleaned) (Cleaned)	2,127	96%		Organization
Authors (Full Name)	13,692	99%		Person
Countries	226	96%		Country
Countries (Cleaned)	115	96%		Country
Countries (Cleaned) (ISO3 codes)	112	96%		
Countries (ISO3 codes)	112	92%		
Funding Organization	668	10%		Organization
Funding Organization (Cleaned)	302	10%		Organization
Funding Organization (Cleaned) (Cleaned)	299	10%		Organization

Figura 9: Base final de artigos harmonizados

Fonte: Elaboração própria, a partir do *VantagePoint*®

Em resumo, todo esse processo consistiu em identificar e classificar as instituições registradas eventualmente com nomes diferentes, gerando um registro único. Esta etapa é fundamental já que toda a análise e construção das redes ocorreram em função desta variável de pesquisa, que foi explorado no Capítulo 3. Também Como resultado da harmonização da base, o Mapa Temático da MC pode ser construído, atendendo a um dos objetivos específicos propostos (Seção 5.1.7).

A harmonização dos nomes das instituições passou por alguns ajustes, em função de diversas formas de abreviações encontradas, que se fizeram necessários. Por exemplo, Centros de Controle de Prevenção de Doenças que foi abreviado para CDC, Ctr Dis Contr e Centers Dis Cont. A ordem dentro dos nomes, por exemplo, Univ Oxford e Oxford Univ ou ortografia de nomes, por exemplo, Univ Georgia, UNIV GEORGIA foram identificados e harmonizados usando algoritmos *General* do *Vantage Point* ou manualmente. Dados incompletos, exemplo, ausência de informações de país de uma instituição afiliada, foram substituídas pela busca manual na web.

Se um nome de instituição apareceu com endereços em locais diferentes no conjunto de dados, por exemplo, WHO com localização Suíça e localização Copenhague, por estarem possivelmente em diferentes escritórios regionais, diferentes locais foram considerados para construção da rede para contabilizar representações de instituições internacionais. Instituições

duplicadas provenientes de publicações com vários coautores afiliados com as mesmas instituições foram eliminadas para assegurar uma ponderação única das instituições.

Ainda, algumas aglutinações quanto as instituições se fizeram necessárias, uma vez que existiam instituições que se organizam como verdadeiros complexos (internacionais, nacionais ou locais), com vários *campi*, que foram chamados neste trabalho de “sistemas”, num esforço de representá-las em toda sua expressão. Assim, as publicações de uma de suas unidades foram creditadas à instituição principal, como representadas numa matriz ou sede. Embora existam vários casos, inclusive no Brasil entre algumas de suas universidades federais ou institutos de pesquisa, apenas as principais foram aqui descritas, pela significativa quantidade de trabalhos de coautoria produzidos por suas unidades. Foi o caso do Sistema Universidade da Califórnia (SUC), Sistema da Universidade do Texas (SUT), *Veterans Affairs Administration* (VA Admin) e Sistema da Universidade de Londres (SUL), cujas formações foram estruturadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos complexos institucionais identificados

Complexo	Localização	Unidades/<i>campi</i>
Sistema da Universidade da Califórnia (SUC)	Califórnia, EUA	<u>Dez <i>campi</i></u> : UC Berkeley, UC Davis, UC Irvine, UC Los Angeles, UC Merced, UC Riverside, UC San Diego, UC São Francisco, UC Santa Barbara e UC Santa Cruz
Sistema da Universidade do Texas (SUT)	Texas, USA	<u>Oito Instituições acadêmicas</u> : UT Arlington, UT Austin, UT Dallas, UT El Paso, UT Permian Basin, UT Rio Grande Valley, UT San Antonio e UT Tyler. <u>Seis instituições de saúde</u> : UT Southwestern Medical Center, UT Medical Branch at Galveston, UT Health Science Center at Houston, UT Health Science Center at San Antonio, UT MD Anderson Cancer Center e UT Health Science Center at Tyler
<i>Veterans Affairs Administration</i> (VA Admin)	Washington, EUA	Presente em todos os estados dos EUA através de 23 redes de hospitais, clínicas e centros médicos de serviços integrados para veteranos, alcança também lugares como American Samoa, Guam, Philippines, Puerto Rico e Virgin Islands
Sistema da Universidade de Londres (SUL)	Londres, Inglaterra	<u>Dezoito instituições</u> : Birkbeck UL, City UL, The Courtauld Institute of Art, Goldsmiths UL, Heythrop College, The Institute of Cancer Research, King's College London, London Business School, The London School of Economics and Political Science, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Queen Mary University of London, Royal Academy of Music, The Royal Central School of Speech and Drama, Royal Holloway UL, The Royal Veterinary College, St George's UL, SOAS University of London, University College of London, School of Advanced Study, University of London Institute in Paris, University of London International Programmes (Distance Learning),

Fonte: Elaboração própria

Traduzido por números expressivos, o Sistema da Universidade da Califórnia (SUC) possui 10 *campi*, 5 centros médicos, 3 laboratórios nacionais, oferece 150 disciplinas acadêmicas e 600 programas de pós-graduação. Com 238.700 alunos e 198.300 funcionários, já formou cerca de 1,7 milhão de alunos e ostenta 61 prêmios Nobel. Oferece também 20.000 cursos de extensão e garante 430.000 postos de trabalho. Com cerca de US \$ 46,3 bilhões em contribuição para economia da Califórnia em 2016, economiza US \$ 7 em dólares federais e

privados por cada \$ 1 em financiamento de pesquisa fornecido pelo este estado. Já o Sistema da Universidade do (SUT) Texas é um dos maiores sistemas de ensino superior dos EUA, com 14 instituições que educam mais de 228 mil alunos. Todos os anos, as instituições do SUT concedem mais de um terço de todos os cursos de graduação no Texas e quase dois terços de todos os graus profissionais de saúde. Com cerca de 20.000 professores - incluindo prêmios Nobel - e mais de 80.000 profissionais de saúde, pesquisadores conselheiros estudantis e pessoal de suporte, o SUT é um dos maiores empregadores do estado.

Localizado no mesmo país que os dois outros sistemas anteriores e coordenado pelo Departamento de Defesa dos EUA, o *Veteran Affairs Administration* (VA Admin) - a maior das três administrações que compõem a VA (as outras são *VA Plans, Budget, & Performance*, *VA Center for Innovation* (VACI)) - é o maior sistema integrado de saúde da América, oferecendo atendimento em 1.245 estabelecimentos de saúde, incluindo 170 centros médicos e 1.065 ambulatórios de atendimento de complexidade variável, atendendo a 9 milhões de veteranos inscritos a cada ano. Aproximadamente 60 por cento de todos os residentes médicos obtêm uma parte de seu treinamento em hospitais do VA; e os programas de pesquisa médica do VA beneficiam a sociedade americana em geral.

Por último, único representante do europeu desta relação, o Sistema da Universidade de Londres (SUL) é uma universidade federal e uma das universidades mais antigas, maiores e mais diversas do Reino Unido. Este complexo institucional é composto por 18 instituições membros independentes que definem seus próprios critérios de entrada e, em alguns casos, têm seus próprios poderes de concessão de grau. Estudam nelas mais de 120 mil alunos em mais de 3.700 cursos. Nem todos os estudantes estão localizados em Londres; alguns estudam no Instituto da Universidade de Londres em Paris, além dos mais de 50.000 alunos estudando a distância em 180 países, através dos Programas Internacionais da Universidade de Londres.

Na tradução dos dados para uma rede, o aplicativo de planilha eletrônica Excel foi usado na construção de tabelas a partir do conjunto dos dados refinados, configuradas de forma a permitir a extração de informações de rede para construir um arquivo legível para o Gephi. Os nós de rede, ou seja, os atores da pesquisa são instituições às quais os autores da publicação científica original estão afiliados. As ligações da rede, por sua vez, são títulos de publicações conjuntas das instituições afiliadas dos autores. O capítulo seguinte tratará de todos estes aspectos.

4.3. ETAPA 3 – Métricas e visualização das redes

O software livre Gephi foi usado para calcular métricas de rede e visualiza-las (BASTIAN *et al.*, 2009). Na apresentação visual dos cálculos da métrica da rede, utilizou-se o algoritmo *Force Atlas 2* do Gephi em modo *log-linear*, otimizado em direção à dissuasão de *hub* (FONSECA, 2015).

A análise de rede fornece várias ferramentas e métricas para avaliar diferentes noções de relevância de nós individuais e grupos de nós. Propriedades de posição e de topologia de rede estão detalhadas na Tabela 2, embora nem todas tenham sido utilizadas neste estudo, em função da estratégia de análise empreendida.

Posição

Os nós com conexões mais diretas com outros nós são considerados mais centrais. Assim, a centralidade é a métrica mais simples calculada para cada nó em graus, a partir da soma de pesos de links diretos para outros nós. Já o grau médio do nó capta o número de atores que cada ator está conectado em média (MAHONEY, 2012).

Topologia

Além das propriedades de posição dos nós dentro da rede, as métricas são também utilizadas para avaliar aspectos mais gerais da rede, a partir de sua topologia. Esta informação pode fornecer uma visão sobre o nível de evolução da rede ao longo do tempo. Assim, métricas como densidade foram calculadas para avaliar a conectividade da rede. A densidade de uma rede é definida como o número total de ligações existentes divididos pelo número total de possíveis conexões. Uma rede será considerada completamente densa (densidade = 1), se existirem ligações entre todos os nós. Como a densidade captura o número total de ligações em uma rede, esta é uma medida-chave para identificar formação de *clusters* (módulos ou comunidades) dentro de uma rede (FONSECA *et al.*, 2016a).

Modularidade mede o grau de separação de uma rede em módulos ou comunidades. Enquanto a modularidade de valor (Tabela 2) indica que os atores de uma rede se separam perfeitamente em comunidades muito bem caracterizadas, numa formação heterogênea, uma de valor de -5 sugere o oposto, uma rede que está conectada de forma homogênea (MAHONEY, 2012). As redes com um alto índice de modularidade empregam conexões densas entre nós dentro dos módulos, mas poucas conexões entre nós de diferentes módulos. As comunidades dentro das redes estudadas foram detectadas usando o algoritmo de modularidade do Gephi.

Tabela 2 – Definição e detalhamento e das métricas utilizadas

Métricas (indicadores)	Definição	Significado neste estudo
Tamanho da rede		
Nós	Atores presentes na rede	Quantidade de instituições presentes na rede
Ligações	Relações entre os atores	Quantidade de relações de coautoria entre as instituições presentes na rede
Conectividade/coesão da rede		
Componente gigante	Maior componente (subgrafo) da rede, no qual existem conexões entre todos os nós, mas não há qualquer ligação desses nós com outros, que estão fora do componente. O termo "componente gigante" é usado para o subgrafo com o maior número de nós da rede.	Maior grupo de instituições que estão conectadas por meio de publicações conjuntas. Quanto maior o tamanho do componente gigante, ou a porcentagem de instituições incluída dentro dele, mais interconectada é a rede.
Grau médio	Número médio de conexões diretas que os nós da rede possuem.	É a média de coautores que as instituições presentes na rede possuem dentro do recorte temporal analisado. Quanto maior o grau médio, mais conexões as instituições da rede têm, em média, e mais conectada é a rede.
Coefficiente de agrupamento médio	Mede o quanto os nós da rede estabelecem um agrupamento (cluster) perfeito, no qual todos os nós estão conectados entre si.	Quanto maior o coeficiente de agrupamento médio, mais as instituições presentes na rede são conectadas, e conseqüentemente, mais conectada é a rede.
Comprimento médio de percurso	O menor número de conexões em média que um nó precisa percorrer para chegar a qualquer outro nó da rede.	Quanto menor o comprimento médio de percurso, mais rapidamente uma instituição consegue se conectar a outra e mais direto é o fluxo informação dentro da rede, tornando-a mais eficiente.
Conectividade e fragmentação	Medidas complementares que indicam a proporção de pares de nós que não estão conectados (fragmentação) e de pares de nós que estão conectados (conectividade)	Quanto menor o valor da fragmentação, maior é a conectividade e a integração entre as instituições da rede.

Estrutura de comunidades	Identifica uma comunidade dentro da rede quando o número de conexões internas entre um grupo de nós for maior que o número de conexões esperadas entre eles e o restante da rede	Pertencer a uma comunidade indica que o grupo de instituições contido dentro dela se relaciona mais frequentemente no próprio grupo do que com instituições externas ao grupo
Centralidade/importância dos atores na rede		
Centralidade de grau	Número de conexões diretas que um nó possui	A centralidade de grau é uma medida da influência, acesso ou controle direto que uma instituição ou pesquisador tem em relação a seus contatos. Quanto maior o valor de centralidade de grau maior o contato direto com muitos membros da rede, tornando a instituição ou pesquisador um ponto focal de comunicação na rede
Centralidade de intermediação	Mede a frequência com que um nó está situado no caminho mais curto entre outros pares de nós, conectando-os	Mede o quanto uma instituição ou pesquisador intermedia a conexão entre outros grupos, funcionando como “pontes”. Instituições ou pesquisadores com alto valor de centralidade de intermediação estão no caminho mais curto entre outros nós com muita frequência e são considerados altamente centrais porque controlam o fluxo de informações na rede, conectando diversos grupos
Centralidade de auto-vetor	Refere-se à quantidade de ligações diretas que um nó tem e também à qualidade das ligações diretas desse nó	Centralidade de auto-vetor indica, não só que uma instituição é altamente conectada, mas também que ela está ligada a outras instituições altamente conectadas na rede. Conexões com instituições bem conectadas são consideradas mais importantes que conexões com instituições fracamente conectadas

Fonte: Elaboração própria, adaptado de FONSECA *et al.* (2017)

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo finaliza aplicação da estrutura de análise de redes proposta em MC (Figura 7) com a ETAPA 4 (Interpretação dos resultados), iniciada com as três outras no capítulo anterior, um dos objetivos específicos do trabalho. O mapeamento dos temas estratégicos de pesquisa em MC, último dos objetivos específicos, também é apresentado neste capítulo na Seção 5.7.1.

5.1. ANÁLISE DE DADOS

5.1.1. Número de publicações

O Gráfico 1 mostra a evolução das publicações científicas relacionadas à MC em todo o mundo. De 1991 a 2015, as publicações científicas aumentaram 283%, superando oscilações até 2003. A partir deste ano, as publicações de MC cresceram 146%, atingindo um pico de 226 artigos no último ano do período. Para Colombo e Rodrigues (2014), a considerável importância médica da MC levou a um enorme aumento no interesse da comunidade científica biomédica sobre a doença. Nas últimas três décadas, o número de publicações científicas aumentou significativamente.

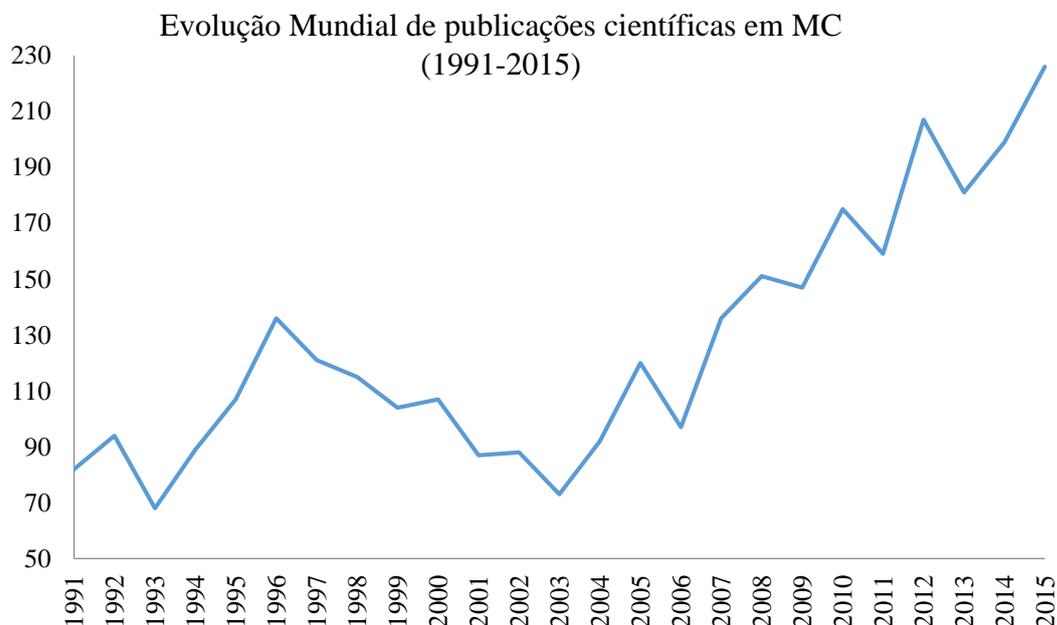


Gráfico 1: Evolução mundial de publicações científicas em MC (1991-2015)

Fonte: Elaboração própria

Dentre as dez instituições mais relevantes em número de publicação de artigos em coautoria, somente duas estão fora dos EUA (Tabela 3), ocupando as últimas posições na lista, entre 1991 a 2015. Das 2.127 instituições identificadas na pesquisa, com um total de 3.220 publicações distribuídas por 112 países, este grupo representa 37% delas, com 765 publicações. Instituições de ensino e pesquisa dominam o cenário.

Tabela 3 – As dez instituições em número de artigos de coautoria (1991-2015)

Instituição	Nº artigos	País
SUC*	140	EUA
SUL*	130	EUA
Universidade Duke	128	EUA
SUT*	110	EUA
VA Admin*	91	EUA
<i>National Institute of Health</i> (NIH)	89	EUA
Faculdade Albert Einstein	78	EUA
Instituto Pasteur	72	França
Universidade de Cape Town	66	África do Sul
Universidade de Minnesota	59	EUA

Fonte: Elaboração própria
(*) Ver Tabela 1

Um perfil semelhante ao crescimento mundial foi observado em publicações brasileiras, provavelmente por refletir o fato de que a MC é a infecção fúngica mais fatal em pacientes com AIDS no Brasil (COLOMBO; RODRIGUES, 2014). Por outro lado, embora, a contribuição de cientistas brasileiros no campo da MC esteja crescendo continuamente, trabalhos produzidos no Brasil, aparentemente ainda têm pouca repercussão em comparação àqueles gerados em países desenvolvidos (ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012).

Entre as cinco instituições mais representativas em termos de publicações em colaboração no Brasil (Tabela 4), mantém-se o perfil de universidades e institutos de pesquisa como as mais colaborativas como em âmbito mundial. A universidade de São Paulo (USP), seguida da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) possui a melhor posição entre os brasileiros, embora esteja em posição modesta em relação ao *ranking* mundial. A UFRJ, a Universidade do Rio Grande do Sul (UFRS) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) estão no mesmo nível de publicação. Já o Instituto de Infectologia Emilio Ribas de São Paulo, ocupa a 115ª posição com 14 artigos em coautoria publicados.

Tabela 4 – Instituições com publicações no Brasil (1991-2015)

Instituição	Nº artigos	Posição
USP	26	34
UFRJ	19	55
UFRS	17	61
FIOCRUZ	16	88
Inst. Emilio Ribas	14	115

Fonte: Elaboração própria

5.1.2. Rede de pesquisa global em Meningite Criptocócica

A base obtida após a aplicação da estratégia de busca e limpeza e harmonização dos dados foi de 3.220 artigos de pesquisa originais, que foram utilizados para análise de redes sociais. Com base nas instituições afiliadas de coautores a rede global, incluindo instituições de 115 países diferentes com 704 conexões, foi construída (Figura 10).

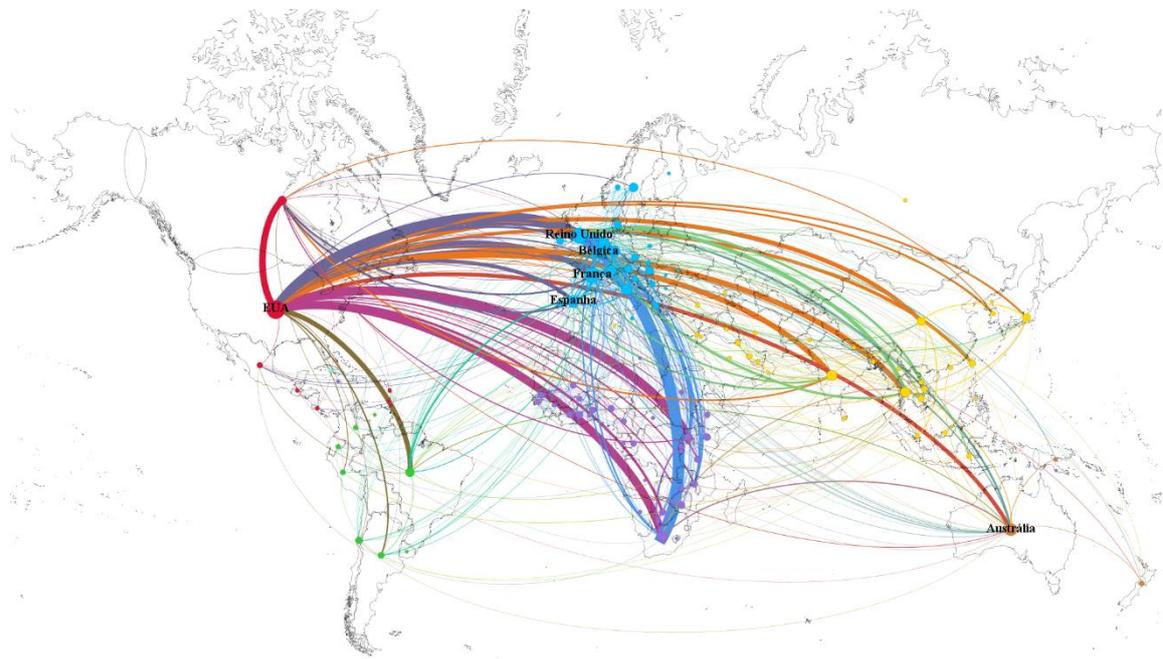


Figura 10: Rede de pesquisa global em MC - países (1991-2015)

Fonte: Elaboração própria

As instituições de pesquisa nos Estados Unidos (EUA) estão entre as instituições mais conectadas em pesquisa da MC (grau (g) = 60), demonstrando colaboração com várias instituições ao redor do mundo. Entre suas ligações estão principalmente instituições no Canadá ($g = 21$) e Europa, especialmente Reino Unido ($g = 50$), França ($g = 47$), mas também

para a Austrália ($g = 35$) e África do Sul ($g = 30$). Outros países africanos apresentam a centralidade de grau bastante inferior, como por exemplo, Uganda ($g = 17$) e Gana ($g = 16$), embora sejam os mais representativos do continente, seguidos de Quênia ($g = 14$), Senegal ($g = 14$) e Zimbábwe ($g = 14$) num patamar um pouco mais abaixo. No entanto, tais instituições conjuntamente com Costa do Marfim ($g = 12$), Botswana ($g = 12$), assim como Ruanda ($g = 11$) e Congo ($g = 10$) estão integrados na rede de pesquisa global de MC com ligações não só com instituições americanas os EUA, mas também para o Reino Unido, Alemanha, França e Bélgica.

O Brasil ($g = 24$, posição (p) = 14) ocupa a posição 14 na lista dos países mais representativos em colaborações, atrás de países como Alemanha ($g = 32$, $p = 10$), Itália ($g = 32$, $p = 10$) e África do Sul ($g = 32$, $p = 10$), mas no mesmo nível de Índia ($g = 29$, $p = 12$), Tailândia ($g = 27$, $p = 13$) e da Suécia ($g = 23$), China ($g = 23$) e Canadá ($g = 23$), nas posições subsequentes.

Entre todas as colaborações ao nível de país, cinco comunidades de pesquisa foram identificadas, desta vez com a utilização de métricas baseada em modularidade, podendo ser visualizada por diferentes cores (Figura 11). A maior comunidade (roxo) é centrada em torno dos EUA com fortes colaborações com o continente europeu e a África do Sul, representando 36,56% das colaborações de coautoria. Sua abrangência alcança a América do Sul, incluindo o Brasil, Argentina e Chile, além de Índia Austrália, China e Japão. O Brasil colabora mais intensamente com o EUA e depois com países da Europa. Em menor grau, com países africanos.

Outra grande comunidade é a liderada pelo Reino Unido (verde) com forte colaboração com países africanos como África do Sul, Uganda e Zimbábwe e a Tailândia na Ásia, que representa 21,74% de todas 549 ligações de coautoria. A terceira (vermelho) com 13,91% das ligações merece destaque por duas particularidades. Uma porque praticamente se restringe ao continente africano; a outra é seu caráter de colaboração circular entre alguns de seus membros tais como Nigéria, Benin, Congo, Costa do Marfim, Senegal, Guiné Bissau, Burkina Faso e Bali, por exemplo. Já a quarta comunidade (azul claro) apresenta somente a particularidade de estar quase em sua totalidade no leste da África, compreendendo Sudão, Etiópia, Quênia e Burundi, com somente 5,22% das ligações. A quinta (amarelo) e a menor de todas as comunidades com 3,48% das ligações, e é composta por Jordânia, Sri Lanka e Malásia.

Existem duas outras dezenas de comunidades muito menores e menos conectadas na periferia, sendo algumas completamente desconectadas da rede principal, não sendo relevantes de destaque, portanto.

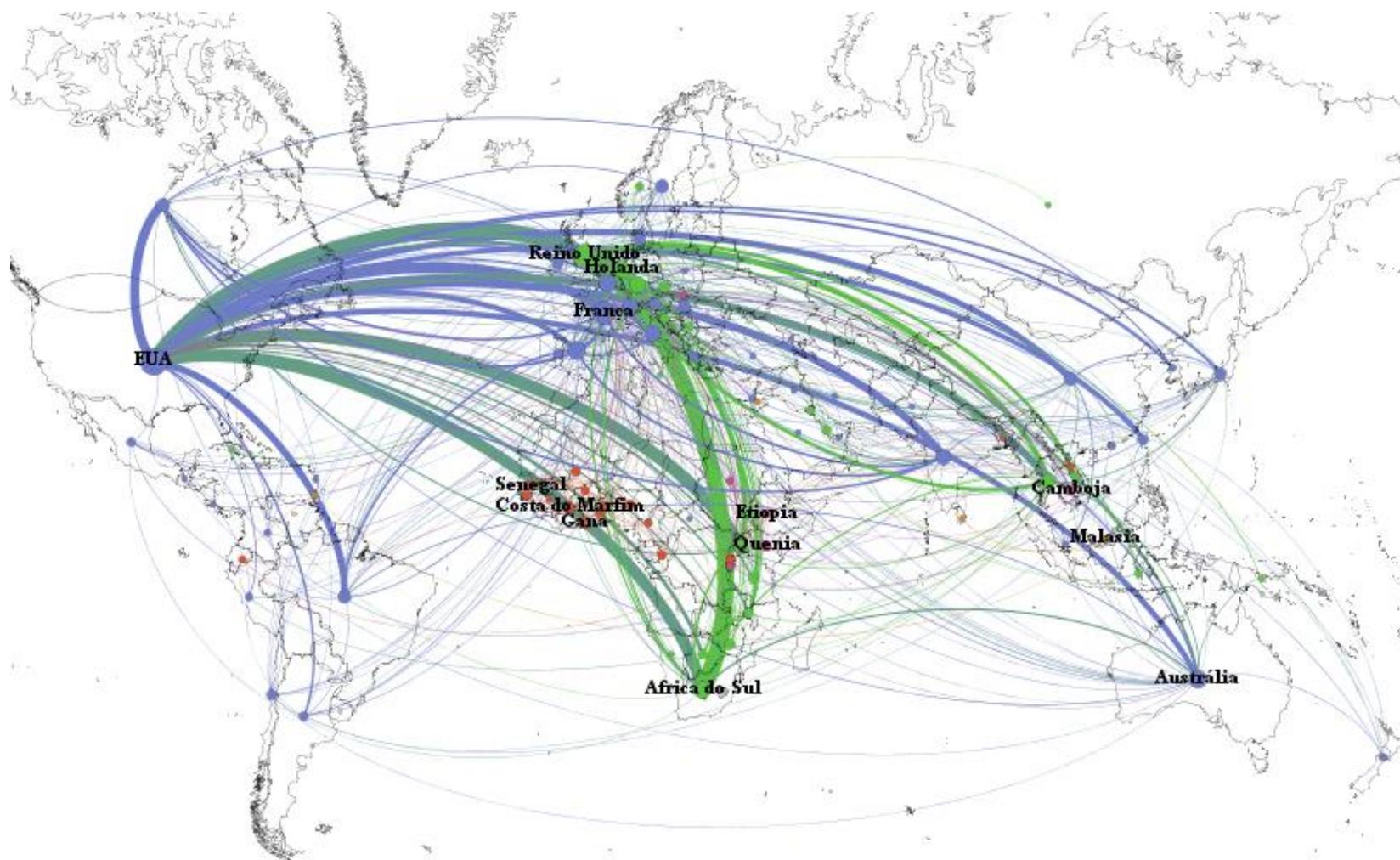


Figura 11: Comunidades mundiais de pesquisa em MC (1991-2015)

Fonte: Elaboração própria

5.1.3. Rede de pesquisa MC no nível da instituição

Entre todos os artigos de pesquisa publicados entre 1991 e 2015, um total de 2.127 instituições afiliadas de coautores foi nomeado, que renderam 3.220 ligações de coautoria no conjunto rede de pesquisa (Figura 7). Os cinco principais atores de acordo com quantidade de publicações no período (Tabela 3) são o Sistema da Universidade da Califórnia, EUA (140), Sistema da Universidade de Londres, RU (130), Universidade Duke, EUA (128), Sistema da Universidade do Texas, EUA (110) e *Veterans Affairs Administration*, EUA (91). Outros atores proeminentes são também dos EUA como o NIH (89) e a Faculdade de Medicina Albert Einstein (78), além do europeu Instituto Pasteur na França (72) e da africana Universidade de Cape Town, África do Sul (66). A maioria destas instituições centrais são instituições de ensino como universidades e faculdade, além de instituições de pesquisa governamentais (*Veterans Affairs Administration* e NIH) e faculdade.

A Tabela 5 apresenta a tipificação utilizada das instituições 2.127 ao longo do período estudado, a partir de sua distribuição percentual, a cada cinco anos. Observa-se que as instituições de ensino, universidade e faculdade, alcançam quase metade das instituições. Como muitas instituições classificadas como hospital são hospitais universitários, esse número se demonstra muito significativo dentro das redes estudadas.

Tabela 5 – Quantidade total e distribuição dos tipos de instituições (1991-2015)

Instituições	Período					Legenda
	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	
Quantidade	330	497	500	837	1079	Cores
Tipos	Distribuição (%)					
Universidade	43,96	40,37	45,60	37,16	40,41	Rosa
Hospital	30,30	31,35	28,20	29,27	28,54	Verde
Instituto de pesquisa	7,88	10,45	10,80	10,63	10,47	Azul
Unidade médica	6,36	7,38	5,80	9,20	6,58	Preta
Faculdade	5,45	3,28	4,20	5,38	5,84	Laranja
Empresa	2,42	2,87	2,20	2,15	2,69	Vermelha
Aliança e cooperação	1,82	1,84	1,00	3,34	1,95	Verde escuro
Órgão de governo	1,21	0,40	0,60	1,08	1,85	Marrom
Apoio à C&T	0,60	0,42	1,20	1,19	1,30	Cinza
Outros	-	1,64	0,40	0,60	0,37	Branca

Fonte: Elaboração própria

As empresas, por outro lado, possuem contribuição discreta, nunca alcançando 3% do total nos 25 anos estudados, assim como as instituições de governo ou de apoio à C&T que tiveram uma participação absolutamente discreta no período. Já o tipo “Outros” foi utilizado para agregar as instituições em que não foi possível identificação e enquadramento nos tipos propostos. As cores foram utilizadas como legenda associadas aos tipos de forma a facilitar a visualização do leitor das instituições e seus relacionamentos dentro das redes.

Outra análise pertinente recai sobre as instituições sem colaboração (Tabela 6). A distribuição percentual por tipos de instituições guarda relação com aquelas que colaboram em termos percentuais, sendo as universidades, faculdades e institutos de pesquisa com os números mais altos, que somados alcançam 80%. Ou seja, dentre as instituições que menos colaboraram ao longo do tempo a maioria pertence a estes três tipos. Órgão de governo e de alianças e cooperações mantêm percentuais baixos, enquanto que as empresas chegam a diminuir esta participação ao longo do tempo. O Gráfico 1 mostra a evolução ao longo do tempo o total de instituições na rede e do componente gigante e das instituições isoladas entre 1991 a 2015. Tanto o total de instituições quanto o componente gigante apresentam o mesmo padrão de crescimento constante, enquanto as instituições isoladas praticamente mantêm-se estável no período estudado.

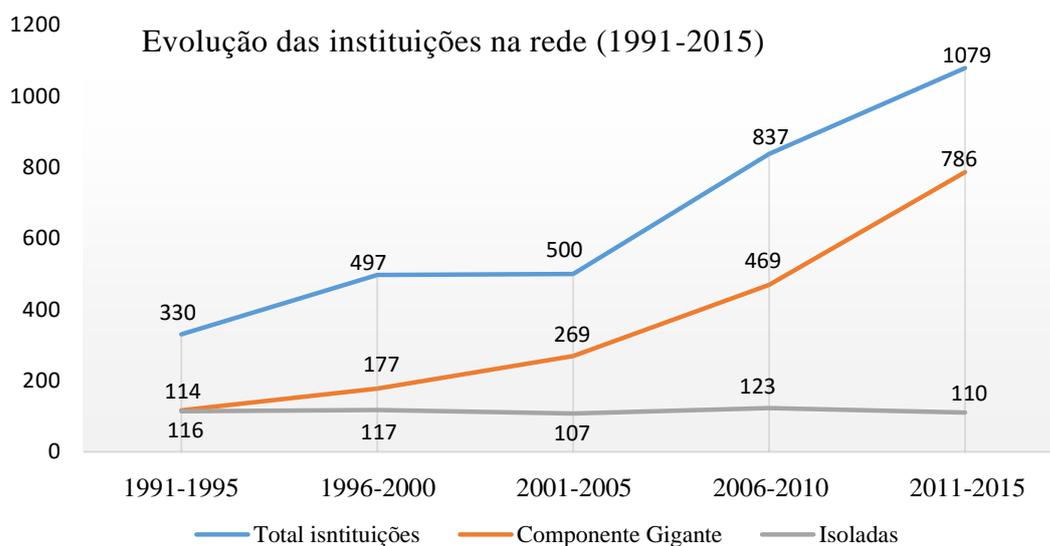


Gráfico 2: Evolução das instituições na rede (1991-2015)

Fonte: Elaboração própria

Tabela 6 – Distribuição dos tipos de instituições sem colaboração (1991-2015)

Instituições	Período				
	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Quantidade (sem colaboração)	141	117	107	123	110
% fragmentação*	42,73%	23,54%	21,40%	14,70%	10,19%
Tipos	Distribuição (%)				
Universidade	41,14	41,03	46,73	40,65	41,82
Hospital	36,17	27,35	30,84	31,71	30,00
Instituto de pesquisa	5,67	13,68	10,28	7,32	6,36
Unidade médica	6,38	5,13	5,62	8,13	6,36
Faculdade	5,67	5,13	3,74	8,94	12,73
Empresa	2,13	0,85	0,93	1,63	1,82
Aliança e cooperação	1,42	3,42	0,93	0,81	-
Órgão de governo	1,42	0,85	-	0,81	0,91
Apoio à C&T	-	-	-	-	-
Outros	-	2,56	0,93	-	-

Fonte: Elaboração própria

(*) Calculado como relação entre a quantidade de instituições sem colaboração, com a quantidade total de instituições em cada período

5.1.4. Desenvolvimento de rede ao longo do tempo

O desenvolvimento temporal da rede de pesquisa em MC foi estruturado para ser visualizado em cinco períodos de cinco anos (Figuras 13, 14, 15, 16 e 17), objetivando acompanhar sua evolução e permitir a identificação de possíveis elementos de análise. Assim, as principais métricas utilizadas e características de topologia da rede foram agrupadas na Tabela 2.

Nos primeiros cinco anos, 1991-1995 (Figura 12), a rede consiste apenas em alguns atores, num grande agrupamento central, o componente gigante, cercado por várias instituições desconectadas e periféricas, diferenciadas por cores, contando com 330 instituições, cujos tipos estão distribuídos na Tabela 5, e com 506 ligações. O Sistema de Universidade da Califórnia apresenta o maior grau de centralidade ($g = 41$), seguido relativamente de perto pelo VA Adim, NIH, Sistema da Universidade do Texas, Universidade de Boston e a Universidade do Alabama. O NIH ($g = 34$) e o Instituto Pasteur ($g = 15$) são instituições relevantes, pois permitem acesso ao extremo da rede, facilitando a transmissão de conhecimento gerado pelas instituições mais centrais.

O componente gigante alcança 116 instituições, perfazendo 35,15% do total das instituições, com 428 ligações. Nele se percebe a predominância de universidades (rosa) e centros de pesquisa (azul), há uma discreta representação de centros médicos (preto). Nesse grande componente central é importante assinalar a presença de duas empresas privadas; a Pfizer ($g = 22$), com colaborações com NIH, universidades e centros médicos e a RAND ($g = 13$), cercada por universidades.

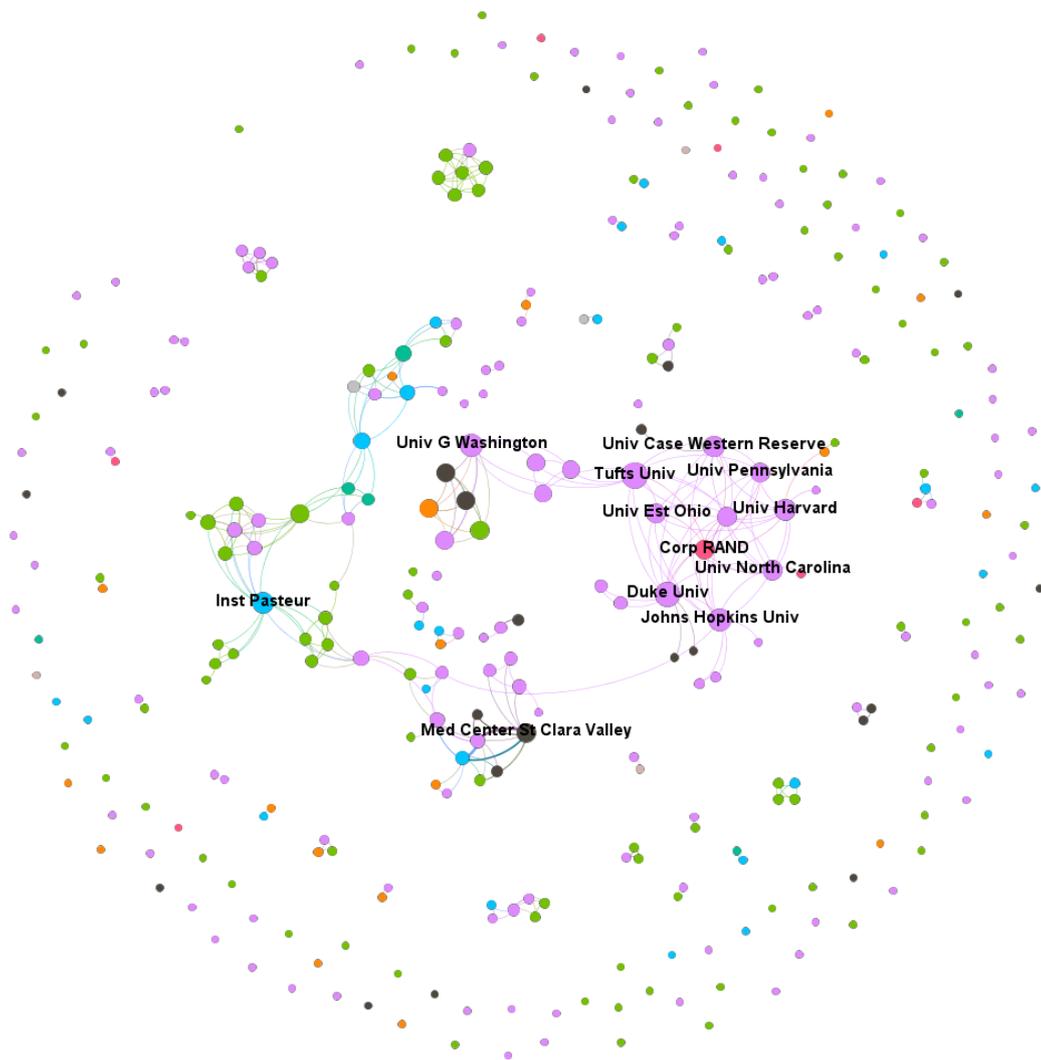


Figura 12: Rede de pesquisa global em MC (1991-1995)

Fonte: Elaboração própria

A rede de do período 1996-2000 (Figura 13) apresenta 497 instituições com 763 ligações. O Sistema da Universidade do Texas (SUT) (grau (g) = 37), NIH (g = 37), VA Admin (g = 33) e duas comunidades de pesquisa maiores que evoluíram, mas separadamente. Uma comunidade americana com uma estrutura homogênea em seus tipos na qual o Sistema da Universidade da Califórnia (grau (g) = 21) publicou em colaboração principalmente com o CDC (g = 18) e a Universidade de Iowa (g = 15).

A outra comunidade, ao contrário, é heterogênea em seus tipos de instituições. Consiste principalmente de universidades, órgão de governo, hospital americanos e uma empresa, a Johnson e Johnson (J&J). Composta por dez instituições, com três atores principais, VA Admin (g = 33), Faculdade de Medicina Baylor (g = 21) e a Universidade do Alabama (g = 18), que se conecta à comunidade anterior pela colaboração do VA Admin e o SUT.

O componente gigante deste período sozinho conta com 177 instituições, representando 35,61% de toda rede, e possui 550 ligações. Em comparação com os primeiros cinco anos, tal componente representou um crescimento significativo de 52,58% ante as 116 instituições integrantes do componente gigante anterior. Por outro lado, a rede como um todo não demonstrou alteração, em que pese ter crescido de 330 para 497 instituições, seguindo bastante fragmentada, com muitas instituições isoladas ou colaborando com pequenos grupos em sua periferia.

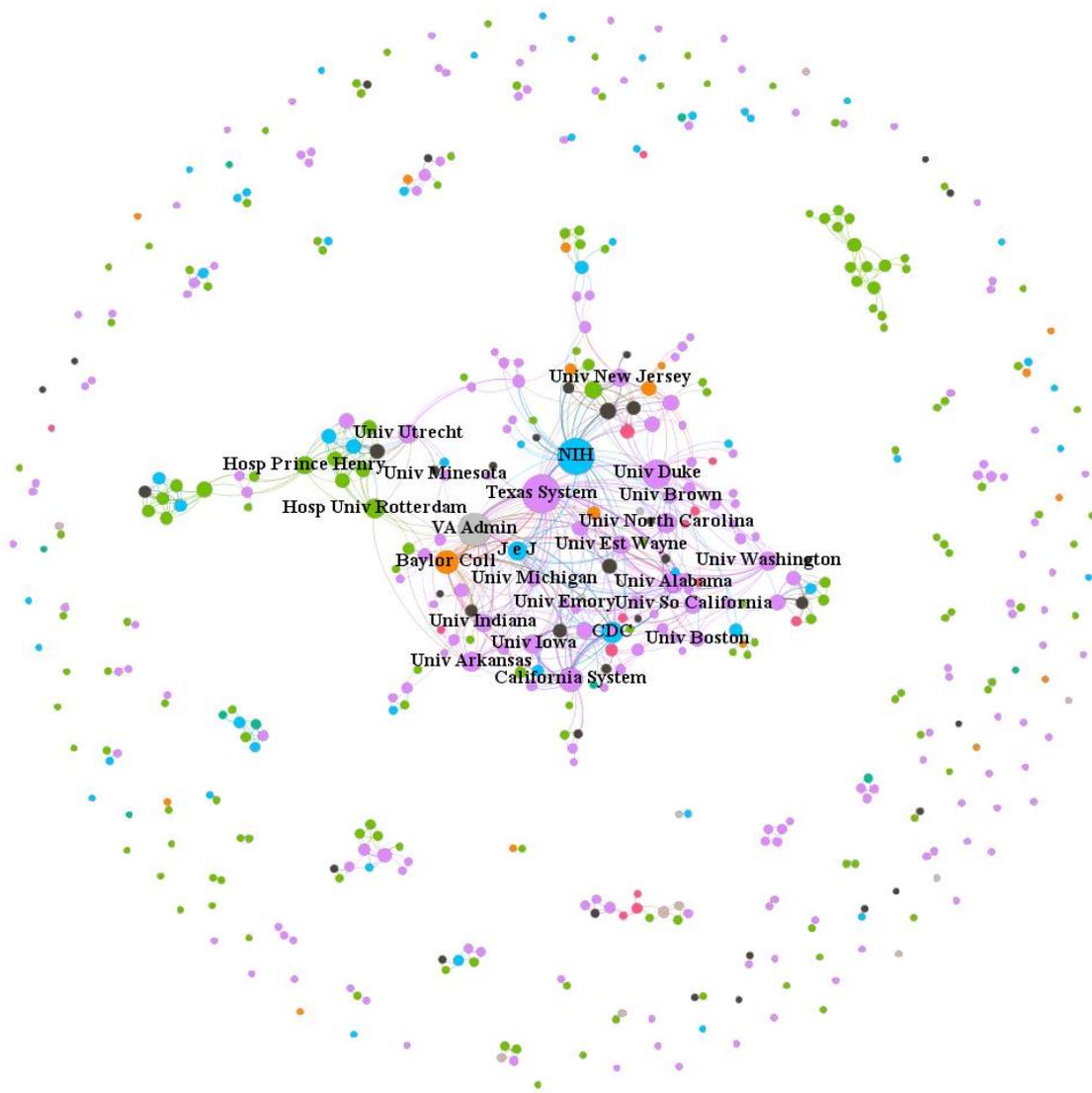


Figura 13: Rede pesquisa global em MC (1996-2000)

Fonte: Elaboração própria

A rede de pesquisa em MC cresceu no terceiro período 2001-2005 (Figura 14), com 500 instituições e 1.269 ligações. Em uma estrutura semelhante a uma estrela, cujas extremidades pendem alguns cachos circundantes, num padrão não observado nos períodos anteriores, a rede

revela maior conectividade e crescimento do componente gigante, confirmando tais números. Durante a última década, novos atores evoluíram para posições centrais na rede. A Universidade de Washington evoluiu como o ator mais central ($g = 50$). A Universidade Duke ($g = 46$), a Faculdade de Medicina Baylor ($g = 38$), a Universidade de Milão ($g = 38$) e o Instituto Pasteur ($g = 36$) também representam papel de destaque a partir de suas evoluções. O SUT permanece entre os atores centrais ($g = 38$), assim como a SUC ($g = 35$), embora menos proeminente neste período.

Igualmente relevante foi o crescimento do componente gigante, cujas instituições integrantes alcançaram 53,8% de toda rede, com 269 instituições e 1071 ligações, dando sentido a aparência de estrela da rede mencionada anteriormente. Embora ainda apresentando alta fragmentação, pois ainda se evidenciam muitas instituições isoladas e sem colaborar, dos seus mais variados tipos, já é possível identificar grupos em colaboração conectados ao componente central, ao longo da periferia.

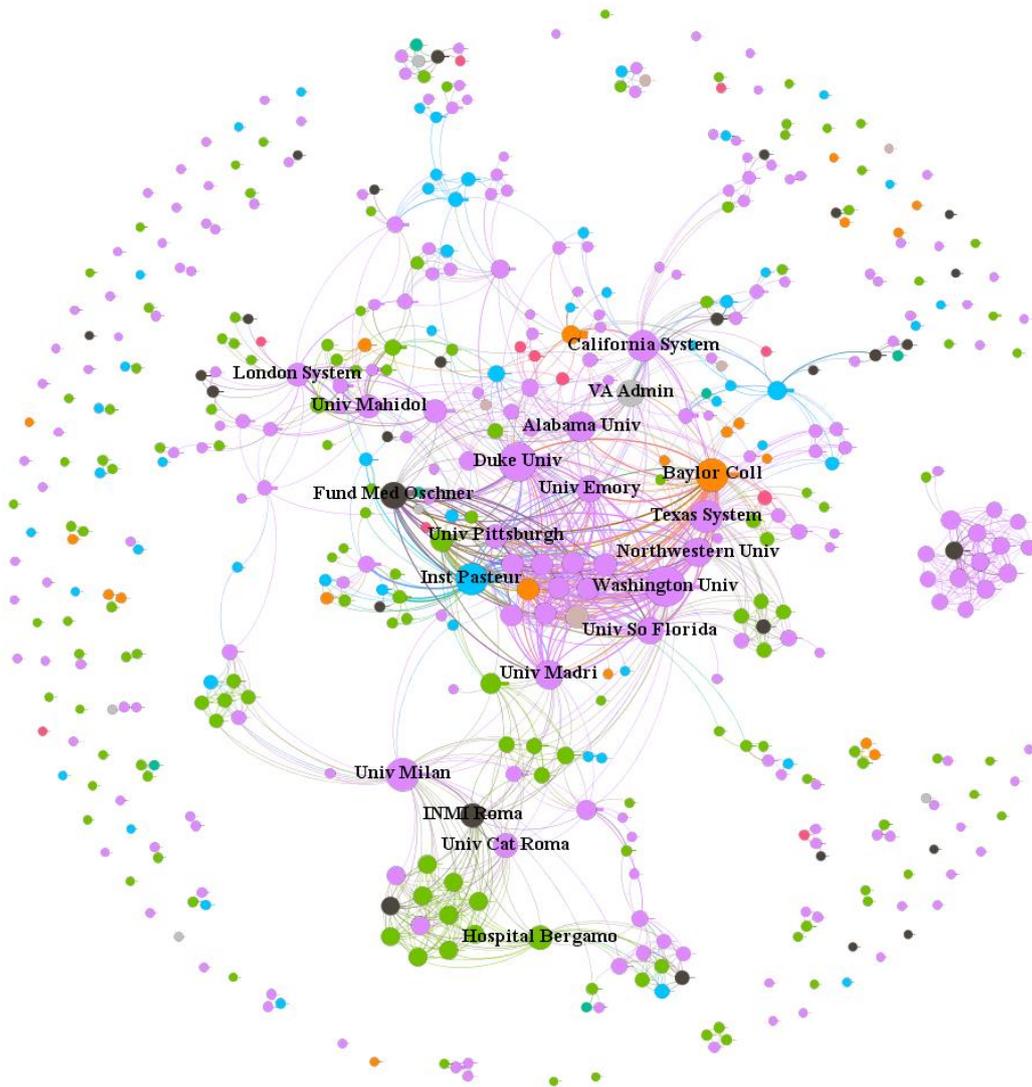


Figura 14: Rede de pesquisa global em MC (2001-2005)

Fonte: Elaboração própria

Com 837 instituições e 2.945 ligações, a rede do quarto período 2006-2010 (Figura 15) apresenta instituto de pesquisa e atores universitários que dominam a pesquisa em colaborações no período, embora vários novos atores ganhassem luz. Existem cooperações significativas da Universidade Paris Descartes ($g = 69$), Sistema da Universidade de Londres (SUL) ($g = 59$), Universidade Emory ($g = 55$), Universidade de Pittsburgh ($g = 53$), Universidade de Miami ($g = 48$), Universidade da Virgínia ($g = 44$) e a Universidade Nacional de Taiwan ($g = 44$). O VA Admin e o SUC continuam bem inseridos durante as duas últimas décadas. A maioria dos principais atores da rede são universidades ou órgão de governo, principalmente de países dos EUA. Da Europa, além da Universidade Paris Descartes, o principal ator é o Instituto Pasteur ($g = 78$), ambos franceses.

Em que pese a rede do período 2006-2010 demonstrar-se visivelmente muito mais complexa e conectada em relação às aquelas dos períodos anteriormente analisados, ainda se revela muito fragmentada. Em outras palavras, embora o número de instituições no período tenha crescido expressivamente em 67,40%, saltando de 500 para 837 instituições, assim como o componente gigante tenha atingido 74,34% de crescimento, alcançando uma cobertura de 56,03%, muitas instituições ainda permanecem isoladas ou em grupos muito pequenos de colaboração, ficando à margem do grande fluxo de conhecimento gerado na rede.

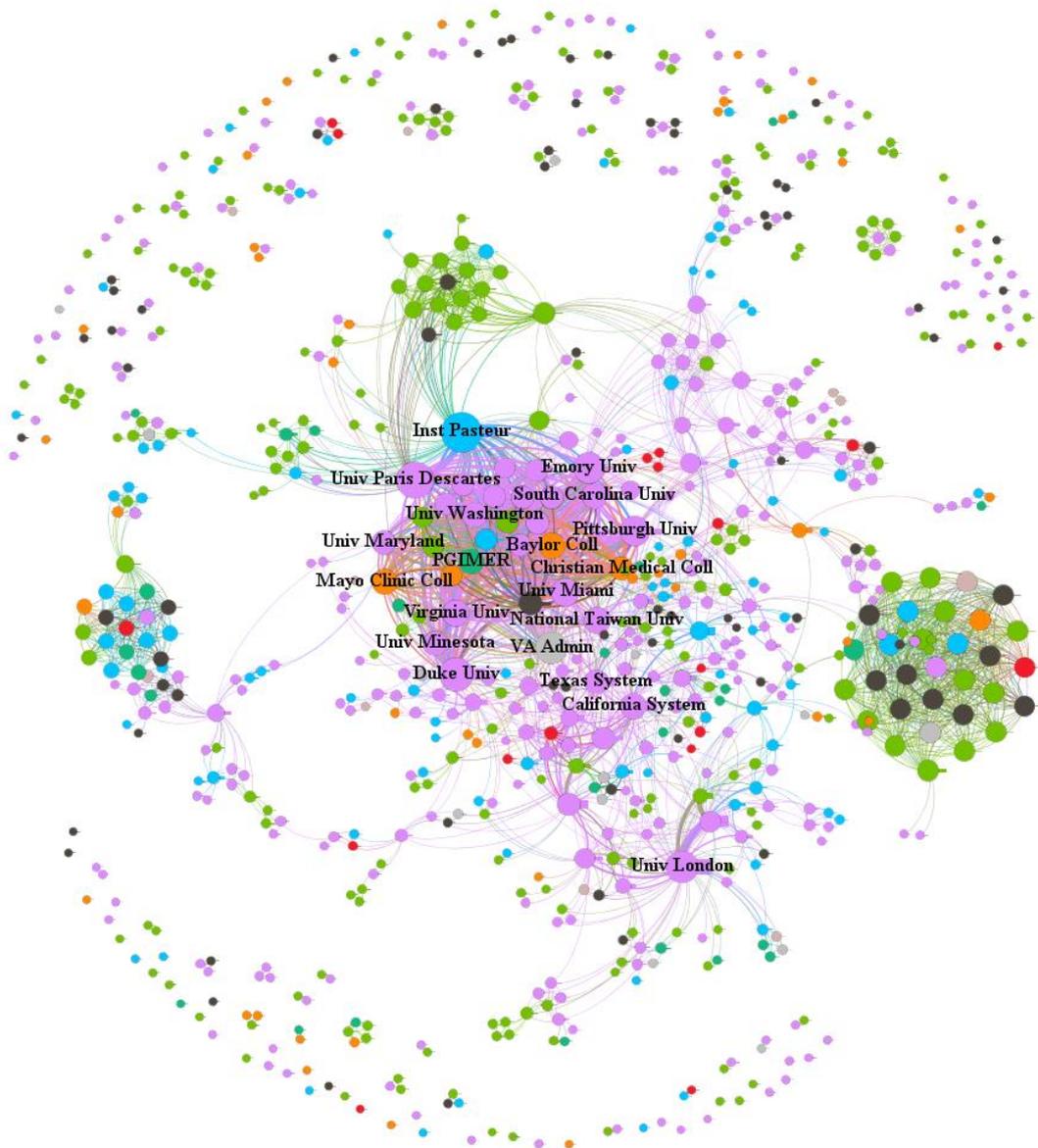


Figura 15: Rede de pesquisa global (2006-2010)

Fonte: Elaboração própria

A rede do último período analisado de 2010-2015 (Figura 16) conta com 1.079 instituições e possui 3.692 ligações. Em relação ao número de instituições, o crescimento foi de 28,90%, enquanto que o componente gigante alcançou a maior cobertura nos cinco anos estudados de 72,85%, com 786 instituições conectadas através de 3.524 ligações.

A identificação dos atores principais desta rede revela não só a evolução de algumas instituições, mas também a chegada de novos entrantes, alguns de países fora do eixo EUA-Europa observados até aqui, quando se leva luz àquelas mais proeminentes dentro da análise. O Sistema de Universidades de Londres (SUL) ($g = 170$) é o ator principal com muitas

colaborações de pesquisa, cuja evolução foi significativa, uma vez que ocupava posições marginais dentro do componente gigante ao longo dos anos anteriores, seguido da Universidade John Hopkins ($g = 77$). Outros ingleses como a Universidade Manchester ($g = 59$) e a Universidade de Oxford ($g = 51$) também evoluíram destacadamente, apesar de discretas colaborações de pesquisa em MC até este período.

Dentre outros novos entrantes, uma instituição africana marcou presença. A escola de medicina da Universidade de Makerere ($g = 39$), em Kampala na Uganda, colaborou em pesquisa na mesma intensidade que o CDC ($g = 38$) americano, embora a Universidade de Cape Town ($g = 72$) da África do Sul tenha mantido o destaque no continente, conquistado ainda no período anterior. Já na Europa, o instituto francês de pesquisa INSERM ($g = 54$), a Universidade de Barcelona ($g = 42$) e a Universidade de Radbound ($g = 41$) da Holanda também ganharam importância como novos entrantes, enquanto que nos EUA observou-se a Universidade de Minnesota ($g = 55$) e a Universidade de Yale ($g = 49$) nessa condição.

Com importância relevante em concentrar colaborações dentro das redes ao longo dos períodos, o SUC ($g = 76$) e a Universidade Duke ($g = 75$) seguem suas contribuições e ocupam o terceiro e quarto lugares na lista, respectivamente, assim como o SUT ($g = 69$), o sexto mais relevante logo após a Universidade de Cape Town.

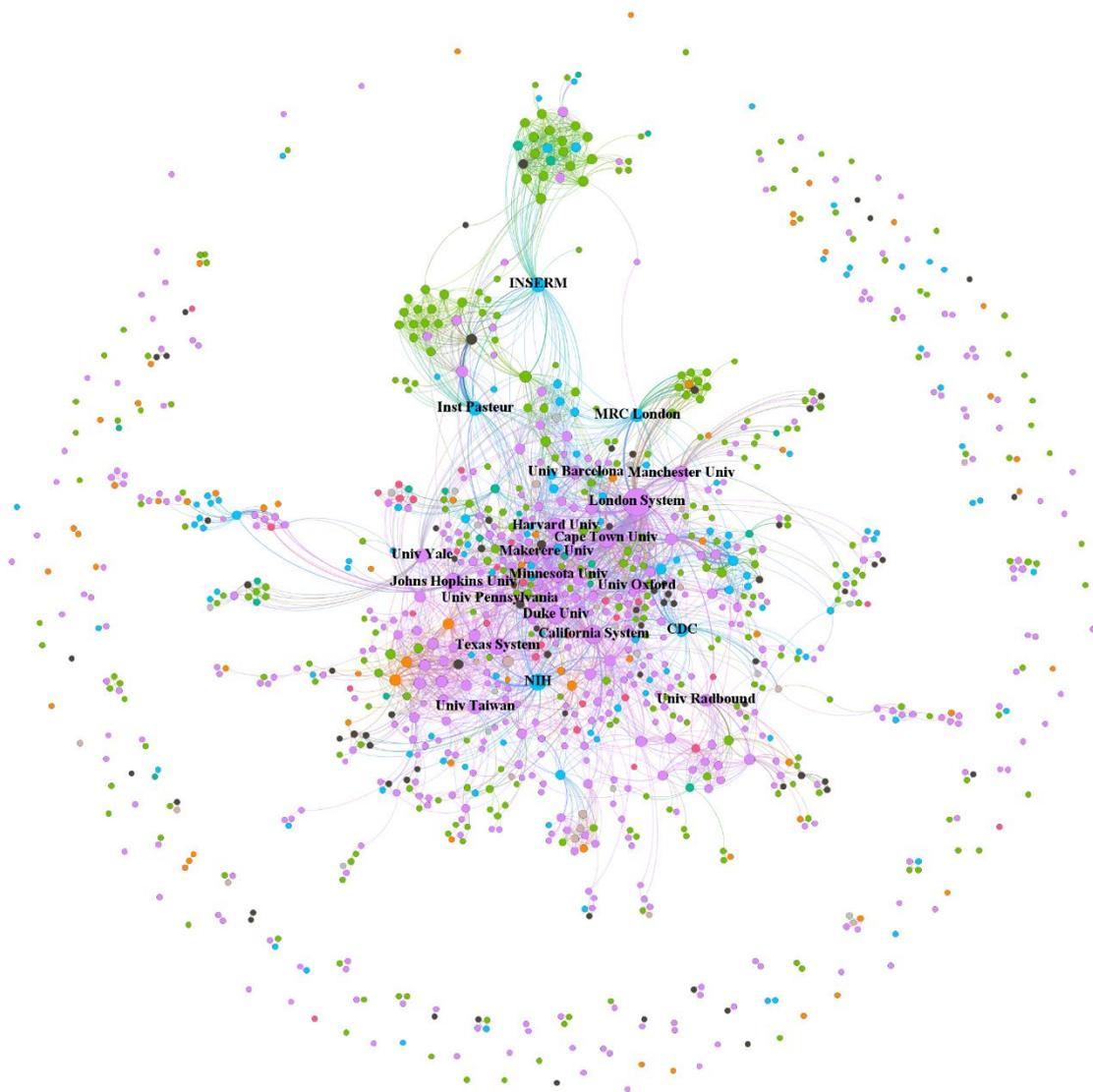


Figura 16: Rede de pesquisa global (2011-2015)

Fonte: Elaboração própria

5.1.5. Métricas de rede ao longo do tempo

Medidas de coesão e conectividade permitem avaliar a estrutura das redes (Tabela 7). Embora a rede de pesquisa global de MC permaneça relativamente consistente nas segunda e terceira décadas, em particular, a quarta e a última décadas mostram um aumento geral substancial no número de instituições e nas ligações entre eles. Para melhor avaliação e utilização das métricas, foi apurado de forma distinta valores a rede como um todo, assim como para o componente gigante. Cabe destacar que algumas métricas se referem somente a este último.

O número de instituições presentes na rede aumentou consideravelmente (65%) do primeiro para o segundo período. Apresenta novo salto (67%) do terceiro para o quarto e aponta um crescimento de 30% para última década. Quando se empreende a análise de conectividade e coesão da rede ao longo de todo período, cujos indicadores se observam pelo i) aumento do tamanho do componente gigante e do grau médio; ii) manutenção de valores altos de coeficiente de agrupamento médio; iii) valores baixos de comprimento médio de caminho; e iv) diminuição do número de componentes, sugere que a estrutura da rede é potencialmente eficaz na geração de conhecimento, por interpretar-se possuir alta conectividade, além do compartilhamento e difusão de conhecimento, pela baixa distância entre seus nós. Simultaneamente, o grau médio do nó com aumento ao longo do tempo indica um número crescente de colaborações e atividades de pesquisa por instituição.

Entretanto, quando comparada a outras redes de pesquisa em doenças negligenciadas, a rede de pesquisa em MC ainda apresenta menor conectividade e coesão, como no caso da dengue, quando foi avaliada longitudinalmente numa retrospectiva (1995-2014) de suas redes de pesquisa no Brasil, utilizando a coautoria de artigos científicos como elemento de análise, ressaltando a estrutura institucional das redes (FONSECA; ZICKER, 2016b).

Tabela 7 – Métricas de rede ao longo do período (1991-2015)

Métricas	Redes	Períodos				
		1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Número de Nós (Instituições)	Toda rede	330	497	500	837	1079
	Componente gigante	116	177	269	469	786
Número de Ligações	Toda rede	506	763	1269	2945	3692
	Componente gigante	428	550	1071	2090	3524
Tamanho (%)	Componente gigante	35,15	35,61	53,8	56,03	72,85
Grau médio	Toda rede	3,067	3,07	5,076	7,037	6,842
	Componente gigante	7,379	6,215	7,963	8,913	8,967
Coefficiente de agrupamento médio*	Componente gigante	0,771	0,77	0,822	0,806	0,785
Comprimento médio de percurso	Componente gigante	3,014	3,584	3,537	3,793	3,747
Estrutura de comunidades*	Componente gigante	0,474	0,603	0,582	0,529	0,644

Fonte: Elaboração própria

(*) Variação de 0 a 1

A estrutura de comunidades (Tabela 7) aumentou significativamente nos 10 primeiros anos, saltando 27,21% entre os dois primeiros períodos, acompanhando o crescimento do número de instituições, que se manteve sempre crescente ao longo dos 25 anos estudados. Entretanto, caiu nos dois períodos seguintes, voltando ao nível anterior somente no último período de 2010-2015. As altas e baixas dos valores em modularidade através da métrica de estrutura de comunidades do componente gigante revela que as soluções do algoritmo de detecção de comunidades utilizadas refletem bem suas composições dentro das redes.

Em outras palavras, o aumento das comunidades detectadas nas redes não necessariamente representa simples decorrência do puro aumento do número de instituições presentes. Ao contrário, mas parece capturar a evolução do interesse dos campos de pesquisa das instituições em colaboração pela avaliação de MC em várias comunidades menores, em estudos mais verticalizados e especializados, como aqueles representados em temas estratégicos como explorado em seção mais adiante do texto, na Figura 10.

5.1.6. Distribuição de centralidade de grau

Arbitrariamente ao se considerar as oito principais instituições distribuídas ao longo do período estudado, ranqueadas pelo índice de centralidade de grau (CG), as Universidade Duke, o SUC e o SUT estiveram presentes em quatro dos períodos analisados, revelando seus papéis proeminentes nas pesquisas em MC, neste recorte. Igualmente relevantes são o NIH, o VA Admin e a Universidade do Alabama com participação em três dos períodos da série. Complementa esta análise a Universidade de Washington, a Faculdade Baylor, o Instituto Pasteur e finalmente o SUL com duas participações cada uma, conforme se observa na Tabela 8.

A influência destas instituições centrais para a conectividade da rede é determinante, pois como claramente exposto (Tabela 8), elas estão fortemente presentes nos primeiros 15 anos do período estudado. Esta presença sugere que tiveram papel crítico para a manutenção da estrutura da rede ao longo do tempo, permitindo o aumento do componente gigante que no último período representou mais de 70% de toda a rede.

Tabela 8 – Instituições mais influentes nas redes de pesquisa em MC (1991-2015)

1991-1995		1996-2000		2001-2005		2006-2010		2011-2015	
Instituições	CG*	Instituições	CG	Instituições	CG	Instituições	CG	Instituições	CG
SUC	0,3565	SUT	0,2191	Univ Washington	0,1866	Inst Pasteur	0,1667	SUL	0,1656
VA Admin	0,3043	NIH	0,2079	Univ Duke	0,1716	Univ P Descartes	0,1474	Univ J Hopkins	0,0981
NIH	0,2957	VA Admin	0,1854	SUT	0,1418	Duke Univ	0,1325	SUC	0,0968
SUT	0,2435	Univ Duke	0,1517	Fac Med Baylor	0,1418	SUL	0,1261	Univ Duke	0,0955
Univ Boston	0,2348	SUC	0,1180	Univ Milan	0,1418	VA Admin	0,1218	Univ Cape Town	0,0917
Univ Alabama	0,2261	Fac Med Baylor	0,1180	Inst Pasteur	0,1343	Univ Emory	0,1175	SUT	0,0879
Univ Washington	0,2000	Univ Alabama	0,1011	SUC	0,1306	Univ Pittsburgh	0,1132	Univ Harvard	0,0866
Pfizer	0,1913	CDC	0,1011	Univ Alabama	0,1194	Univ Miami	0,1026	NIH	0,0854

Fonte: Elaboração própria

CG*: Índice de Centralidade Grau. Calculado pela divisão da métrica centralidade de grau (g) de cada instituição, dividido pelo total de nós (instituições) da rede do componente gigante, a qual ele pertence, normalizando índice para formação do *ranking*

Uma análise interessante pode ser empreendida, quando se comparam os valores originais da Tabela 7, se retiradas da análise as oito instituições mais centrais. O resultado contido na Tabela 9 demonstra, de maneira geral, que as consequências foram a diminuição do número de instituições, o grau médio e o coeficiente de agrupamento médio diminuíram e o tamanho do componente gigante cairia consideravelmente, especialmente nos dois primeiros períodos.

Tabela 9 – Métricas sem as principais instituições centrais (1991-2015)

Métricas	Redes	Períodos				
		1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Número de Nós (Instituições)	Toda rede	317	488	261	829	1071
	Componente gigante	81	122	224	425	743
Número de Ligações	Toda rede	298	571	777	2485	3084
	Componente gigante	204	297	744	1578	2897
Tamanho (%)	Componente gigante	25,55	25	50,75	51,27	69,37
Grau médio	Toda rede	1,88	2,34	5,954	5,995	5,759
	Componente gigante	5,037	4,869	6,643	7,426	7,798
Coeficiente de agrupamento médio*	Componente gigante	0,803	0,725	0,822	0,801	0,776
Comprimento médio de percurso	Componente gigante	4,649	4,496	4,443	4,286	4,391
Estrutura de comunidades*	Componente gigante	0,728	0,748	0,697	0,659	0,754

Fonte: Elaboração própria

(*) Variação de 0 a 1

A centralidade de grau pode auxiliar na verificação de uma questão relevante; se instituições de elevado índice de centralidade, são também aquelas que obtêm financiamento para pesquisas em MC. Nos dados disponíveis no G-FINDER (2017), somente foi possível levantar valores de financiamentos a partir de 2013. Assim, uma comparação com o último período analisado neste estudo (2010-2015) pode ser considerada.

Tabela 10 – Instituições com financiamento de pesquisas em MC (2013-2015)

Instituição	Valor (US\$)
Aggregate Pharmaceutical and Biotechnology Companies	3.556.792,92
St. George's, University of London*	3.249.207,07
University of California, San Diego**	1.147.153,40
University of Sheffield	902.278,52
University of California San Francisco (UCSF)**	899.448,05
Duke University	752.313,00
University of Minnesota	651.127,99
US National Institutes of Health (NIH)	565.974,30
University of Liverpool	487.470,93
Makerere University (Including Infectious Diseases Institute and College of Health Sciences)	468.253,77
Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University	411.232,09
University of Rochester	386.429,61
University of Oxford (including Oxford University Clinical Research Unit Vietnam, (OUCRU))	289.086,26
State University of New York at Stony Brook	214.739,70
Ohio State University	211.857,41
University of Sydney	204.504,57
University of Missouri-Kansas City (UMKC)	191.382,82
Charles Mérieux Centre for Infectious Disease of Madagascar	45.801,99
Total	14.635.054,40

Fonte: Elaboração própria, a partir do G-FINDER (2017)

(*) Instituição integrante do SUL

(**) Instituição integrante do SUC

As instituições marcadas em negrito na Tabela 10 receberam financiamento de pesquisa em MC e ocupam posição relevante dentro da rede do período 2013-2015, considerando o índice de centralidade de grau. O maior valor foi recebido pelo SUL e instituição de maior colaboração no período, seguido pelo SUC, pela Universidade Duke e o pelo NIH. Importante destacar que, embora haja limitação temporal dos dados de financiamento obtidos no G-FINDER, nota-se que tais instituições são recorrentes em posições centrais nas redes de outros períodos.

Portanto, os resultados desta comparação, permite-se especular acerca da existência de relação entre posição de centralidade na rede, controle do fluxo de conhecimentos, inovação e captação de financiamento de pesquisa em MC. A Tabela 13 faz a distribuição de fontes de financiamentos por tipo e país.

Tabela 11 – Principais financiadores de pesquisa em MC por país (2013 – 2015)

Financiador	Tipo	Valor (US\$)	País
US National Institutes of Health (NIH)	Financiamento para pesquisadores e desenvolvedores	8.422.476,99	EUA
	<i>Self-funding</i>	565.974,30	
UK Medical Research Council (MRC)	Financiamento para pesquisadores & desenvolvedores	5.005.468,05	Reino Unido
The Wellcome Trust		390.828,50	
Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC)	Financiamento para pesquisadores e desenvolvedores	204.504,57	Austrália
Fondation Mérieux	Financiamento para pesquisadores & desenvolvedores	45.801,99	França

Fonte: Elaboração própria, a partir do G-FINDER (2017)

O NIH americano é o maior financiador do período com quase US\$ 9 bilhões de dólares, seguido pelo MRC com US\$ 5,3 bilhões e pelo NHMRC e *Fondation Mérieux*, com valores muito mais modestos, que juntos somam um pouco mais de US\$ 250 mil.

Gráfico 2 mostra a evolução dos recursos de pesquisas em MC em função das agências de financiamento, obtidos no G-finder entre 2013 e 2015. Nota-se que os dois últimos anos praticamente reproduziram o mesmo padrão de financiamento entre as agências, com destaque para financiamento público do NIH, presente de maneira significativa ao longo período analisado, seguido pelo *Medical Research Council*, do Reino Unido.

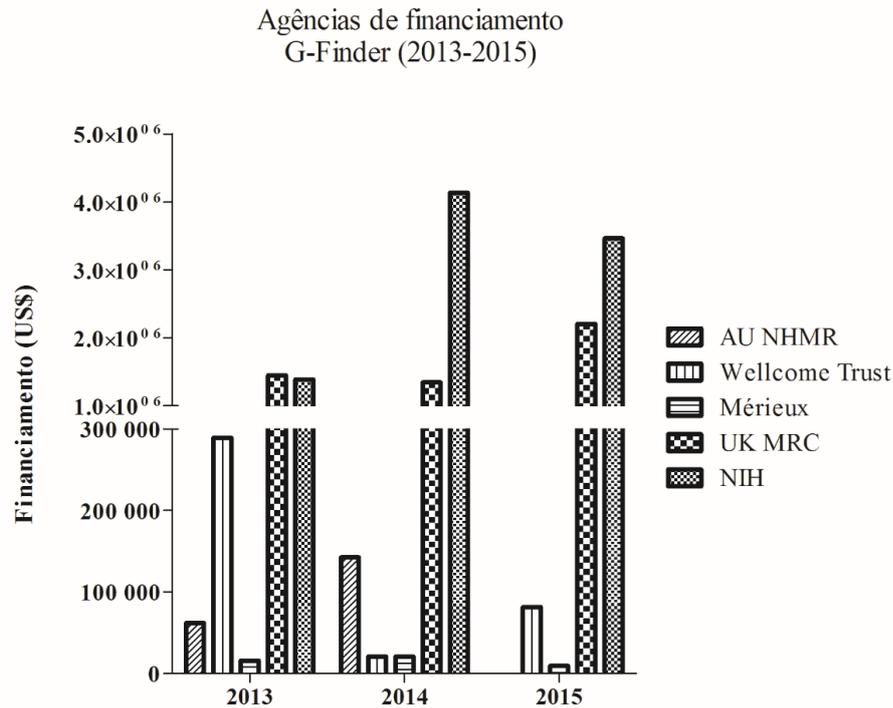


Gráfico 3: Valores por agências de financiamento (2013-2015)
Fonte: Elaboração própria, a partir do G-FINDER (2017)

5.1.7. Geração do mapa estratégico temático da MC

Até aqui foi possível compreender quem são as principais instituições de pesquisa em MC, a produção científica, qual são seus tipos, suas redes de colaboração ao longo do tempo e como colaboram ao redor do globo, além das principais agências de financiamento de pesquisa para o período de 2013 a 2015. Esta seção retoma a Figura 7 em sua última ETAPA 5, para atender ao último objetivo específico que é o mapeamento dos temas estratégicos de pesquisa em MC sobre os quais se direcionam os interesses e prioridades da comunidade científica.

Uma vez harmonizada a base de artigos em coautoria, conforme detalha sua obtenção a Etapa 1 (Figura 7) do Capítulo 4, foi possível atender outro objetivo específico proposto, qual seja, gerar o mapa estratégico temático da MC. Para tal, foi utilizado o software livre de análise de conteúdo *VOSviewer* (VAN ECK; WALTMAN, 2010), conforme sugere Gil (2002, p. 90):

a análise de conteúdo pode ser quantitativa ou qualitativa. Para a análise quantitativa, foram desenvolvidos softwares, [...] que possibilitam referenciar as unidades lexicais nos textos e enumerar automaticamente suas ocorrências. Dessa forma, torna-se possível descrever com precisão fenômenos tais como atitudes, valores e representações e ideologias contidas nos textos analisados.

O software permite utilizar uma abordagem combinada de mapeamento e agrupamento, gerando uma visão geral de temas de pesquisa no conjunto de publicações recuperadas, através de mapas (visualização de semelhanças) bibliométricos. Baseado nas coocorrências de termos no título ou no resumo da mesma publicação, o software da sua “semelhança” (afinidade) usando a “força de associação”, medida proposta por Van Eck e Waltman (2010). Quanto maior o número de publicações em que dois termos coocorrem, quanto mais fortes os termos são considerados relacionados entre si. Portanto, os termos que costumam coocorrerem nas mesmas publicações estão localizados próximos uns dos outros num “mapa de termos” e termos menos fortemente relacionados (coocorrência baixa) estão localizados mais longe um dos outros. Graficamente, cada termo é representado por um círculo, onde seu diâmetro e o tamanho do rótulo, indicam o número de ocorrências do termo que correspondente no título ou no resumo de publicações. Para identificar *clusters* de termos relacionados, o software usa uma pontuação e parametrização variante de *clustering* baseado em modularidade (VAN ECK; WALTMAN, 2009).

Assim, o software foi aplicado sobre a base final de artigos harmonizados (Figura 9), depois de exportados em tabela em formato de planilha eletrônica e transformado em arquivo tipo texto. Utilizando-se do filtro *Full counting* e obteve-se 45.264 termos. Nestes, buscou-se um mínimo de 5 ocorrências repetidas, reduzindo o conjunto de termos para 4.158, com a limpeza. Posteriormente, outro parâmetro foi adicionado, limitando o resultado a 60% de relevância nas ocorrências. Alcançou-se o total de 2.495 termos, que foram agrupados em 11 *clusters* diferentes (Gráfico 3).

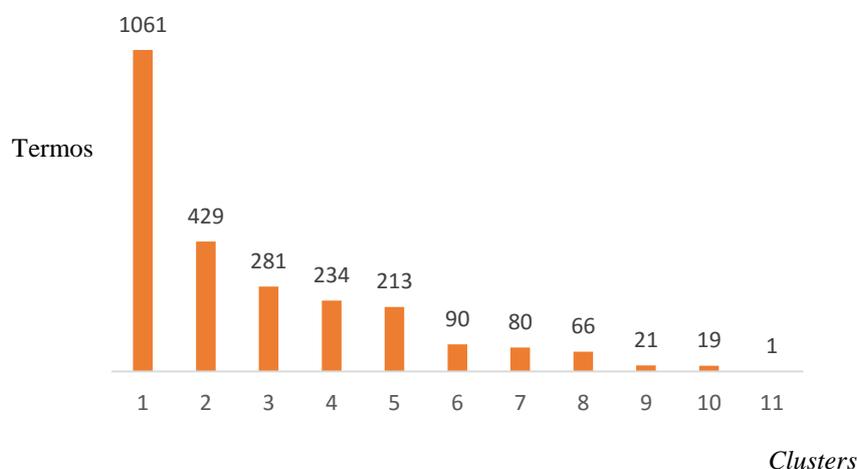


Gráfico 4: Quantidade de termos por *Clusters*

Fonte: Elaboração própria, a partir do *VOSviewer*

Dos 2.495 termos identificados (Tabela 12), 45,7% pertencem ao *cluster* “Diagnóstico”, que juntamente com o *cluster* Verde “Terapia antifúngica” (17,3%) e Azul Escuro “Pesquisa biomédica básica” (11,3%) perfazem um total de 74,2%, indicando um direcionamento das escolhas de pesquisa em tais temas pela comunidade científica em MC, entre 1991 a 2015, considerando este processo empregado.

Tabela 12 – Identificação dos *clusters* em temas estratégicos da MC

<i>Cluster</i>	% do total de termos (2.495)	Cor	Tema Estratégico	Figura
1	45,7	Vermelha	Diagnóstico (Doença relacionada a HIV; Métodos; HIV; Quadro clínico)	18
2	17,2	Verde	Terapia antifúngica (Toxicidade; Drogas; Estratégia terapêutica)	19
3	11,3	Azul Escuro	Pesquisa biomédica básica (Biologia do patógeno; vias de sinalização)	20
4	9,4	Amarelo	Epidemiologia molecular e Ensaio de susceptibilidade	21
5	8,5	Rosa	Pesquisa biomédica básica (glicobiologia)	22
6	3,6	Azul Claro	Pesquisa biomédica básica (Imunologia; resposta imune celular)	23
7, 8, 9,10 e 10	4,5	-	Outros (Menor importância; mais específicos)	-

Fonte: Elaboração própria

As Figuras seguintes (18 a 23) representam o mapeamento das ocorrências dos termos agrupadas em cada *cluster*, cujas denominações foram concebidas através de interpretação dos resultados com ajuda de especialistas na doença em grupo informal de trabalho.

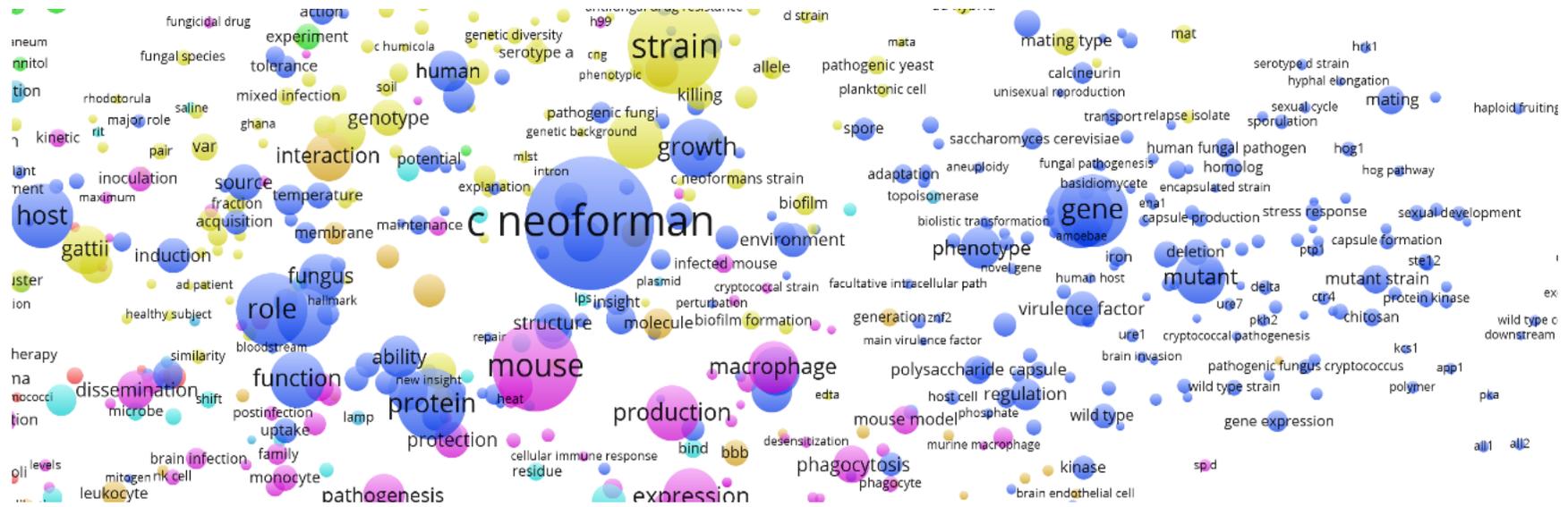


Figura 20: *Cluster Azul Royal*: Pesquisa biomédica básica (Biologia do patógeno; vias de sinalização)
 Fonte: Elaboração própria, com base no *VOSviewer*

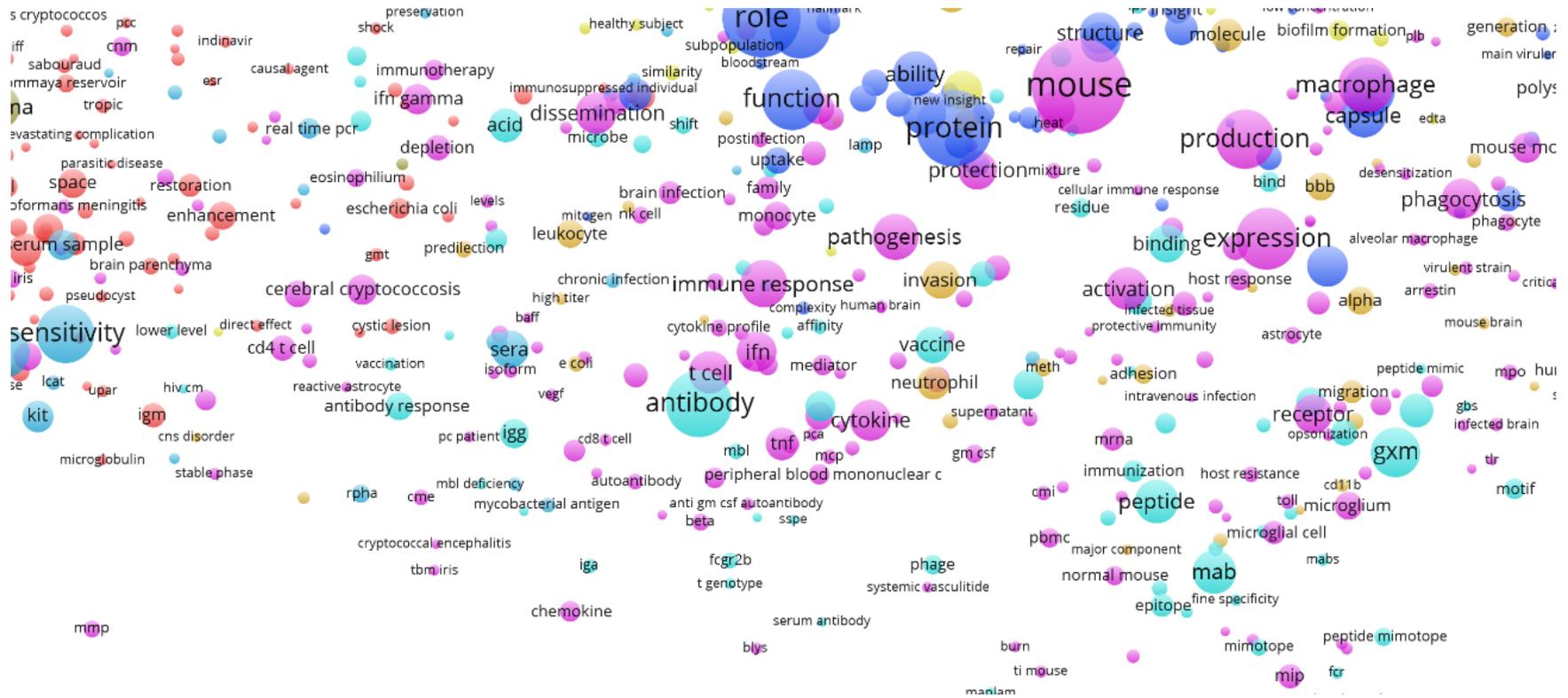


Figura 23: *Cluster Azul Claro* – Pesquisa biomédica básica (Imunologia; resposta imune celular)

Fonte: Elaboração própria, com base no VOSviewer

5.2. DISCUSSÃO

Tendências de publicação em MC

A associação entre a *criptocose*, AIDS e altas taxas de mortalidade nas últimas três décadas levaram a um aumento dramático no número de grupos que trabalham em modelos baseados no fungo *cryptococcus*, em função de sua importância médica, principalmente quanto à manifestação mais agressiva da doença, a MC. Nesse período, conseqüentemente, o número de publicações científicas no campo aumentaram significativamente.

A análise global do número de publicações demonstrou que, nos últimos 25 anos, os EUA foram o país que produziu o maior número de artigos no campo da MC (ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012; COLOMBO; RODRIGUES, 2015). Um indicador possível em quantidade de pesquisa pode ser o número de publicações de pesquisa científica em um campo particular (ROSSEAU, 1998).

Com a introdução no final da década de 90 da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART, do inglês), a incidência do *criptocose* diminuiu significativamente, especialmente em países desenvolvidos, em contraste com a dos países em desenvolvimento (MAZUELOS; GARCÍA, 2010). A queda verificada a partir de 1996 até 2003 poderia ser explicada por avanços na terapia da AIDS, refletindo na diminuição de casos de MC e conseqüentemente no desinteresse temporário da comunidade científica no tema. Após este período, o número de publicação segue crescente.

Não se espera que métricas de resultados de publicações de pesquisa em MC forneçam evidências sobre a relevância deste trabalho na direção de investigar o desenvolvimento de diagnósticos por si só. No entanto, dada a ausência de terapia efetiva (GAFFI, 2015), questões de pesquisa abordando o tema em relação a MC podem ser levantadas.

Rede global de pesquisa MC

Avanços recentes em diagnósticos, robustos programas de rastreio e melhor acesso a medicamentos antifúngicos de baixo custo proporcionam uma oportunidade sem precedentes para reduzir os encargos em saúde e em mortes, especialmente naqueles com HIV/AIDS (GAFFI, 2015). O mapeamento sistemático de pesquisa em MC existe, mas ainda não está claro se e quais as redes e colaborações internacionais operam de maneira eficaz, produzindo e transferindo conhecimentos e inovação. Na verdade, em casos de surto, governos e instituições transnacionais poderiam identificar casos de MC a partir de pesquisas relevantes e de centros

de pesquisa de excelência que poderiam fornecer orientação para enfrentar o surto, como já recomenda a OMS para os casos de Ebola (OMS, 2015). Assim, análises como a sugerida nesta dissertação poderia contribuir para o preenchimento de lacunas de conhecimento, especialmente se executadas e atualizadas regularmente.

O mapeamento da rede de pesquisa em MC, seus tipos, suas comunidades e principais atores, mostra ao longo do tempo inúmeras colaborações internacionais publicadas conjuntamente. O número total de publicações cresceu gradual e constantemente de 1991 a 1996 e depois de 2003 até 2015 – e mesmo com este intervalo de interrupção – o número de instituições (de 330 a 1.079) e ligações (de 506 a 3.692) aumentaram, indicando também o crescimento contínuo da rede. Para a rede como um todo, se verifica contribuições de pesquisa em MC de instituições em 112 países com 7.215 ligações entre elas, alcançando todos os continentes.

Das 3.243 instituições identificadas com vários atores-chave envolvidos, por outro lado, apenas algumas instituições de pesquisa em países africanos afetados pela doença foram identificadas como instituições afiliadas pelos autores. Uma questão a ser respondida é se a pesquisa em curso de MC está enraizada onde prevalece a ocorrência da doença e onde os diagnósticos e tratamentos são efetivamente necessários. Inovações e transferência de conhecimento para países afetados em MC e a capacidade de pesquisa científica endógena desses países parecem faltar.

Existem 598 instituições desconectadas do total da rede, isto é, elas não compartilham coautoria com outros dentro da rede. Se por um lado o cálculo do percentual de fragmentação como proposto na Tabela 9 sugere como a rede de pesquisa em MC evoluiu em conectividade ao longo do tempo, num movimento crescente de menos colaborativa no primeiro período (42,73%) para mais colaborativa (10,12%) no último, diminuindo a fragmentação da rede, por outro não foi capaz de eliminá-la.

Alguns atores privados da indústria (por exemplo, Dainippon Sumitomo Pharma e Hamad Medical Corporation) aparecem entre os nós desconectados, além de universidades africanas, como a Universidade de Benin e da Universidade de Mbarara. Isso poderia encorajar a seguir rastros de alguns atores do setor privado, em particular a indústria farmacêutica, pois suas ausências foram notadas na totalidade rede.

A possibilidade de maior conscientização e interação desses atores dentro da rede durante crises de saúde pública de âmbito internacional poderiam não só ajudar a viabilizar uma

resposta mais ágil a doença, mas também estimular parcerias para desenvolvimento de *kits* de diagnóstico, através de análises como aqui propostas, a partir da ARS (identificação de desconectados, mas nós valiosos em conhecimento endógeno).

Atores podem estar desconectados por várias razões: por causa de restrições específicas para colaboração (no caso da indústria), porque talvez eles sejam novos no campo de pesquisa e/ou de experiência recente em colaboração, porque suas pesquisas podem não ser relevantes para instituições já experientes em pesquisa ou por barreiras relacionadas a recursos para colaborações. Por outro lado, isto pode ser um sinal importante em subutilizar-se experiência ou conhecimento para desenvolvimento tecnológico (HAGEL *et al*, 2017).

O conjunto de dados revelou que a maioria dos atores das redes centrais coopera principalmente com universidades e faculdades, enquanto outros centros de pesquisa, em geral, são em grande parte visível somente entre as suas próprias comunidades de pesquisa. Esta descoberta pode ser um indicador *proxy* para uma estreita colaboração de pesquisa entre as instituições governamentais ou privadas e universidades, como passíveis de instalações de projeto de pesquisa (HAGEL *et al*, 2017).

Este estudo poderia também sugerir como observado, em termos de tratamento ou vacina, a pesquisa de empresas farmacêuticas, uma vez que não se encontra disponível em bases de dados públicas de pesquisa. Por outro lado, o estudo reafirma que existe falha de mercado em MC, assim como em outras doenças que predominantemente afetam países de baixa renda, como revelado nos casos de Ebola (*ibid.*).

Por outro lado, independentemente de pesquisas em MC por empresas farmacêuticas existirem ou não e se possuem caráter transparente ou não, os resultados da análise de rede confirmam que não há fortes colaborações, o que pode reafirmar a alegação de que pesquisas em MC não são atraentes para os atores privados, dificultando o desenvolvimento tecnológico terapêutico necessário (MURPHY, 2012; NEWMAN, CRAGG, 2012; ABOU-GHARBIA; CHILDERS, 2014). Assim, a ausência de agentes privados dentro das redes poderia constituir um sinal de alerta para governos de que o ônus permanece com eles para fomento às pesquisas.

As posições mais centrais no total da rede são ocupadas por instituições nos EUA, que publicam principalmente com coautores afiliados com instituições em outros países de alta renda, assim como com países africanos que foram afetados por MC. As métricas de ARS para a totalidade da rede, tais como a centralidade, estrutura de comunidades e coeficiente de agrupamento médio revelam uma rede ainda fragmentada indicando um número de ligações

realizadas e o número de possíveis ligações entre instituições ainda baixa. Isto pode ser explicado pelo crescimento da rede ao longo do tempo, o que significa que quanto mais atores uma rede inclui, mais difícil é para todos os agentes serem ligados uns com os outros. Mas a rede de pesquisa MC não chega a comprometer o coeficiente de agrupamento médio ao longo dos cinco períodos (0,771; 0,770; 0,822; 0,806; 0,785), indicando que a rede está longe de ser nem a metade densa, o que dá razão para interpretar que a rede de fato é simplesmente mal conectada. Assim, acredita-se que colaborações estabelecidas dentro da rede existente têm potencial de serem expansíveis.

A estrutura de comunidades da rede praticamente, que se mantém estável ao longo dos cinco períodos estudados (0,728; 0,748; 0,697; 0,659 e 0,754), é outra indicação de que há ainda muitas ligações que poderiam ser usadas melhor e potencialmente serem mais eficazes para a pesquisa em colaborações. O mesmo ocorre com o coeficiente de agrupamento médio, (0,803; 0,725; 0,822; 0,801 e 0,776) ao longo dos cinco períodos, que verifica quão densa pode ser uma rede pelo fluxo de conhecimento através dela. Não se utilizou a métrica densidade, pois ela está sujeita a um fenômeno comum que é diminuir quando uma rede cresce (WASSERMAN, FAUST, 1994), fato que ocorreu neste trabalho.

Por outro lado, é importante reconhecer que interpretar o quão densa é a rede para uma única só rede em questão pode fornecer informações limitadas. Uma comparação com outras estruturas de rede de pesquisas seriam necessárias para conclusões mais apropriadas dos resultados. Por exemplo, uma comparação com uma rede de pesquisa que é sabidamente conhecida por inovações bem sucedidas, com transmissão de conhecimentos e aprendizagem efetivos, seria de extrema utilidade.

De toda sorte, a verificação da estabilidade desse indicador de densidade (métrica de coeficiente de agrupamento) da rede MC ao longo do tempo é preocupante, uma vez que ele demonstra que a disseminação de inovações e transferência de conhecimento está em um nível estável, controlado por um núcleo de atores principais, que embora assumam papéis de relevância temporária ao longo dos anos, ainda pertence a mesma comunidade de colaboração em produção e troca de conhecimentos. Logo, é provável que se reduza a propagação de inovação dentro da rede (VONORTAS, 2012).

Dentro de uma rede entre os que publicam pesquisas conjuntamente, a colaboração na pesquisa está clara. Quanto mais curto o comprimento médio do percurso ao longo do diâmetro da rede, mais eficientes são as informações trocadas no interior da estrutura de rede (ALBERT

E BARABÁSI, 2002). Verificou-se que os comprimentos médios de percurso nos períodos (4,64; 4,49; 4,44; 4,28 e 4,39) é menor do que o número absoluto dos mais longos dos caminhos (11.0), indicando que algumas instituições passam por vários vizinhos diretos, enquanto que atores de redes novas podem chegar a outros atores na rede por apenas 4 percursos em média.

Esta descoberta se apoia pela análise proposta da distribuição por centralidade de grau do nó da primeira década do estudo. Os resultados mostram as redes com nós de distribuição em graus desbalanceadas. Em outras palavras, a maioria dos atores têm apenas poucas ligações, enquanto alguns poucos atores são extremamente ligados. Esta forma de distribuição tem sido descrita como "*power law*" ou "*scale free distribution*" e é tipicamente observada entre redes fracamente ligadas (ALBERT, BARABÁSI, 2002, p 72). Assim, distribuição do grau do nó mostra para além da densidade que a rede pode possuir, revelando que a rede não foi bem ligada neste período. Casos como este são comuns diante de quadros de epidemia, que leva ao o crescimento da rede pela busca pontual de conhecimento e inovação, diluindo a conectividade, num momento em que a colaboração foi mais necessária.

Atores-chave da rede de pesquisa MC

Analisando a maioria dos atores centrais entre as instituições de pesquisa MC, por grau e centralidade de grau, mostra que em ambas as métricas as 8 principais instituições são quase as mesmas nos cinco períodos. Considerados não só como poderosos, mas também possuindo uma posição de controle ou "*hub*" na rede (VONORTAS, 2012). Neste aspecto, a ARS da rede de coautoria é baseada em publicação conjunta, agindo como um *proxy* indicador de colaboração científica e intercâmbio de conhecimento, podendo levar a inovação. (MOREL *et al.*, 2009; VONORTAS, 2009; FONSECA *et al.*, 2016a). Resultados das análises mostraram forte centralização entre 10 instituições. A Universidade Duke, o Sistema da Universidade da Califórnia e o Sistema da Universidade do Texas estiveram presentes em quatro dos períodos analisados. Já o NIH, o *Veterans Affairs Administration* e a Universidade do Alabama colaboraram significativamente em três dos períodos da série, enquanto que a Universidade de Washington, a Faculdade de Medicina Baylor, o Instituto Pasteur e finalmente o Sistema da Universidade de Londres, com duas participações, sugerindo que o conhecimento é majoritariamente trocado e controlado dentro da rede entre apenas estes agentes ao longo do tempo.

Considerando que os nós menores geralmente preferem ligar-se a nós maiores, argumenta-se que atores menores em uma rede de pesquisa em MC dominados por poucos

atores centrais podem ser menos autônomos e, eventualmente, menos inovadores dentre atores (maiores) mais centrais (VONORTAS, 2012). Mas sem atores centrais as redes podem ser interrompidas e a troca de conhecimentos dificultada (FONSECA *et al.*, 2016a). Outra argumentação é que o enfraquecimento de qualquer uma destas instituições com centralidade elevada poderia desmoronar a estrutura de rede existente e, potencialmente, ter um efeito completamente negativo sobre a pesquisa e inovação em MC.

Ao longo do tempo, como a maior parte da rede de pesquisa em MC os atores centrais foram identificados como universidades, hospitais, faculdades, institutos de pesquisa, sejam públicos ou privados, isto levanta uma série de questões, tais como: a reconhecida importância contínua e sustentável de fluxos de financiamento (HAGEL *et al.*, 2017). Por outro lado, como instituições públicas, financiadas por recursos públicos poderiam desenvolver pesquisa de excelência em MC e evoluir dentro de um ambiente de pesquisa que, eventualmente, sustenta as bases para o desenvolvimento de métodos diagnósticos e tratamentos, enquanto compete por financiamento público (*ibid.*), com áreas que oferecem produtos comercialmente bem-sucedidos ou com outras doenças, ainda que igualmente negligenciadas, como a malária ou tuberculose, reconhecidamente mais populares?

Observou-se que existe relação entre papel exercido na rede com o controle do fluxo de conhecimento e financiamento em pesquisas. Analisando o período disponível no levantamento de dados de financiamento de 2013 a 2015 (G-FINDER, 2017), os resultados da comparação entre a centralidade de grau de 2010 a 2015 e financiamento obtido pelas instituições de índices mais elevados, pode-se afirmar que existe relação direta entre posição de centralidade na rede, controle do fluxo de conhecimentos, inovação e captação de financiamento de pesquisa em MC.

Os EUA, por exemplo, país com maior participação de instituições com altos índices de centralidade de grau (Tabela 8), é também o país com maior capacidade de financiamento em pesquisa em MC (Tabela 12), no período comparado. Importante ressaltar que o financiamento é majoritariamente público. Dentre as cinco principais instituições que mais publicaram (Tabela 3), todas tiveram suas colaborações científicas financiadas pelo NIH americano. A exceção do SUL que contou também com o financiamento do *The Welcome Trust*, fundação independente inglesa, mas no mesmo nível de colaborações científicas que a financiadora americana.

Hoje a Universidade Duke tem em sua filiação John Robert Perfect que responde sozinho por 46 das 128 publicações da instituição (Tabela 3), enquanto que Arturo Casadevall, que foi filiado à Faculdade Albert Einstein, detém 51 das 78 publicações da instituição, hoje

filiado a Universidade John Hopkins. São dois pesquisadores mais proeminentes que publicam em MC em todo o mundo, entre mais de 10.000 autores. Embora venha crescendo o número de publicações em MC no Brasil, sua participação no cenário mundial é discreta. (ALBUQUERQUE, RODRIGUES, 2013).

No entanto, enquanto pode parecer natural financiar instituições onde há conhecimento especialista endógeno, tal estratégia é subestimar que novos pesquisadores com ideias inovadoras, e que ainda não alcançaram um *status* de especialista, através da publicação de uma série de estudos de pesquisas inéditas, não sejam capazes de adquirir o financiamento necessário. Portanto, valiosas ideias de pesquisa competindo entre si podem ser perdidas. Uma sugestão interessante, que poderia mitigar esse efeito indesejável na destinação de financiamento, seria o Observatório Global da OMS sobre Pesquisa & Saúde, que não só monitora o desenvolvimento e analisa pesquisas em curso, mas também oferecer uma plataforma digital para ideias de pesquisa inovadoras, de forma a garantir que os centros de excelência existentes em pesquisa não se tornem monopolizadores e dificultem o desenvolvimento de ideias concorrentes, como já sugerido para o Ebola em análise semelhante (HAGEL *et al.*, 2017).

Eventualmente, a centralidade de grau é uma medida de poder em ARS (VONORTAS, 2012). Parte-se do pressuposto de que as 10 principais instituições classificadas na rede tem uma posição de autoridade (métrica de centralidade de grau) e agem como transferidores (intermediação) de conhecimento em matéria de pesquisa em MC. Assim, eles são de fato os atores importantes na rede de pesquisa MC, embora sempre devam ser estimulados a promover mais pesquisas sobre MC. Tais instituições deveriam também defender e promover agenda mais orientada a pesquisa e financiamento.

A evolução e crescimento da rede podem implicar que tem havido muitas abordagens e uma vontade de colaborar. O estudo dos temas estratégicos de pesquisa procurou conhecer que interesses e escolhas motivaram e foram privilegiadas pela comunidade de pesquisas em MC ao longo do tempo.

O *cluster* principal denominado de “Diagnóstico” (temas: doença relacionada a HIV; métodos; HIV; quadro clínico) é o mais representativo com 42,5% dos resultados. Já o *cluster* “Terapia antifúngica” (temas: toxicidade; drogas; estratégia terapêutica) reúne 11,3%, seguido do *cluster* “Pesquisa biomédica básica” (temas: biologia do patógeno; vias de sinalização) com 11,3%. Resta saber se as necessidades e escolhas em termos de prioridade na investigação

estratégica em MC faz sentido para enfrentar as lacunas de saúde pública que a doença provoca. Assim, um caminho seria que a rede de pesquisa MC, incluindo todos os esforços de pesquisa existentes ainda isolados, não somente as colaborações existentes identificadas, poderiam se beneficiar com uma reestruturação para se concentrar em uma direção estratégica conjunta, de modo que todos os esforços existentes (instituições ainda isoladas e em colaboração) fossem capazes de serem puxados em conjunto para lacunas de conhecimento e inovação, identificando prioridades terapêuticas.

Medicina translacional e seus objetivos de coletar conhecimento de diferentes setores da pesquisa também podem ajudar para um planejamento estratégico com foco na cooperação organizacional (YAMEY; MOREL, 2016). Particularmente, uma vez que no último período (2010-2015) alguns novos atores centrais chegaram ao panorama da pesquisa em MC e poderiam trazer desenvolvimentos e abordagens novos.

O foco na integração destes novos atores na rede pode fornecer novos rumos para a evolução futura da rede global da pesquisa em MC. Esta abordagem baseia-se na suposição de que os vínculos sociais entre autores persistem ao longo do tempo, mesmo após o fim de uma colaboração formal. Tais redes cumulativas são uma indicação da crescente estrutura social que potencialmente funciona como uma rede de fato, através da qual o conhecimento relevante relacionado a inovação pode permanecer (BRESCHI; LISSONI, 2012)

A estruturação de política de saúde nesta direção poderia ser o plano de resposta estratégica da Organização Mundial da Saúde (OMS), nos moldes do Ebola (OMS, 2015) ou da Zika (OMS, 2016), que visam implementar o desenvolvimento de ferramentas de apoio à pesquisa e desenvolvimento tecnológico através de repositórios de dados e troca de informações em plataformas digitais, trabalhando em parceria com os países, parceiros e especialistas em MC para definir a priorização de uma agenda de pesquisa (HAGEL *et al.*, 2017). Acredita-se ainda que a análise, incluindo uma análise qualitativa do panorama de pesquisa em MC de forma sistemática semelhante ao proposto, poderia ser estratégica para planejar uma maneira mais eficiente e eficaz de enfrentar as demandas da doença.

Da mesma forma, o Grupo de Ação de Meningite Criptocócica (CryptoMAG, do inglês), que foi criado em 2013 para melhorar acesso a testes diagnósticos e medicamentos antifúngicos essenciais e disseminar o melhor práticas clínicas de tratamento e prevenção em países economicamente em desenvolvimento, poderia liderar esta agenda. Até lá, contudo, apela-se à

comunidade mundial de saúde, PLOS NTDs, UNITAID¹⁵ e OMS para declarar MC uma doença tropical negligenciada e fazê-lo com urgência (MOLLOY, 2017).

¹⁵ *Unitaid is an international organisation that enables equitable access to innovative health products and works with partners to scale up initiatives. Therefore invests in new ways to prevent, diagnose and treat HIV/AIDS, tuberculosis and malaria more quickly, more cheaply and more effectively. Unitaid is a hosted partnership of the World Health Organization (WHO), (UNITAID, 2017).*

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a pesquisa bibliométrica de artigos científicos publicados mundialmente, foi realizada um mapeamento sistemático em MC, usando a ARS para análise e visualização das redes e acredita-se que todos objetivos de pesquisa propostos foram alcançados.

Mais de 3.000 artigos de pesquisa relacionados à MC, indexados às bases de dados da *Web of Science* e *Scopus* ao longo de um período de 25 anos foram obtidos, envolvendo mais de 2.000 instituições. A análise mostrou que, apesar do crescente comportamento colaborativo nos últimos anos, a cooperação entre países ainda está fragmentada, abrindo espaço para o estímulo à pesquisa na área. Foi possível identificar dois principais pesquisadores acadêmicos das instituições estudadas que desempenharam um papel essencial na produção e disseminação de conhecimento na doença. Os números de autores no tema e instituições afiliadas, assim como as ligações entre eles, estão aumentando continuamente, apesar de uma queda identificada no final da primeira década estudada.

A rede global de pesquisa em MC está organizada em torno de alguns atores-chave, que são financiados por recursos públicos, majoritariamente. A fragmentação identificada indica espaço para maior cooperação entre as instituições, podendo gerar troca de conhecimento em direção a segmentos da borda da rede menos conectados. Assim, instituições periféricas poderiam promover a inovação mais facilmente. Atores chaves da rede, como o SUC, SUT e VA Admin e o NIH dos EUA e o SUL do Reino Unido garantem a estabilidade da rede mantida ao longo do tempo - e provavelmente tenham garantido pesquisa em MC ao longo do tempo. Por outro lado, valores obtidos pelo G-FINDER (2017) claramente mostram um desequilíbrio entre o financiamento e as taxas de mortalidade no campo da *criptococose* humana, quando apenas algumas destas instituições centrais ainda ficam com boa parte do financiamento global.

Esta observação demonstra que são necessárias ações para melhorar os resultados da MC, a micose mais fatal em pacientes com AIDS, considerando que as principais fontes de financiamento de pesquisa são de governos, o que é preocupante.

O relatório *Science, Technology and Innovation Outlook*, divulgado no final de 2016 pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), analisa as implicações de várias megatendências para os sistemas de Ciência, Tecnologia e Inovação (C, T&I) e apresenta projeções para os desenvolvimentos nos próximos 10 a 15 anos. De maneira geral, as previsões relatório apontam que os governos irão permanecer como os maiores investidores em P&D público. Porém, o peso crescente dos débitos, a retração das receitas

fiscais e o aumento das despesas com saúde e previdência poderão comprometer as capacidade dos governos em financiar as atividades de C,T&I nos níveis correntes.

Sem dúvida, a ausência de tratamentos eficazes para MC questiona a rede existente de pesquisa da doença, desafiando seus resultados produzidos e sugere não só o aperfeiçoamento da rede como também sua forma de estruturação, indicando necessidade de pesquisa na direção de tratamentos. Como a maioria das instituições na rede global é financiada com recursos públicos, as agências de financiamento poderiam assumir papel central, definindo por agenda supranacional, com destaque para a OMS e seu Observatório Global de Pesquisa e Desenvolvimento em Saúde, na forma como já sugerido para o Ebola (HAGEL et al., 2017).

Muitas discussões vêm ocorrendo sobre o tema, seja em fóruns acadêmicos ou políticos, tanto de países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Para estes últimos, entretanto, o debate atinge uma dimensão destacada por demandar alternativas às tradicionais políticas industriais, de ciência e tecnologia e de desenvolvimento, que sejam capazes de enfrentar os desafios da doença efetivamente. Por exemplo, é importante que cientistas locais e autoridades de saúde, onde realmente ocorre a doença, estejam envolvidos nas pesquisas, pois suas ausências impedem o desenvolvimento de vacinas e medicamentos que salvam vidas. Em outras palavras, a falta de institutos de pesquisa em colaboração com a África revela a preocupação de cientistas para o caso de surto da doença, comparativamente como alerta Dolgin (2017) para o caso do Ebola.

Nesse contexto, uma abordagem histórica auxiliaria o estudo destas questões e a compreensão da trajetória do desenvolvimento científico e tecnológico de países que atingiram diferentes graus de industrialização e que obtiveram avanços, seja quanto ao tratamento, seja quanto a vacinas para MC. Entretanto, a inovação e as políticas públicas endógenas, fortalecidas por tais países pela transferência de conhecimento e aprendizagem local, desempenhariam papéis centrais neste cenário de desafios da doença em países em desenvolvimento, principalmente os africanos.

6.1. LIMITAÇÕES

É possível que algumas publicações sobre MC não tenham sido incluídas no banco de dados WoS ou PubMed. A análise baseada em pesquisas bibliométricas tem limitações intrínsecas e restrições relacionadas a qualquer análise de dados secundários.

Uma vez que algumas informações sobre as instituições estavam inconsistentes ou incompletas, não pode ser desconsiderado que alguns atores e/ou ligações não tenham sido capturados ou foram capturados de forma incorreta. Foi possível a identificação precisa das instituições filiadas assim como de muitos autores, pois se resolveu a harmonização de nome principalmente de forma automatizada usando *VantagePoint* e apenas parcialmente manualmente. Isso contribuiu substancialmente para análise da rede e precisão da sua visualização.

Em alguns casos, publicações que têm um número muito grande de autores devem ser avaliadas cuidadosamente, uma vez que podem representar apenas contribuições independentes e pontuais em esforços conjuntos na geração de dados, envolvendo interações intelectuais limitadas.

Embora dificilmente ocorram, erros dos softwares utilizados não podem ser completamente desconsiderados. Além disso, os diferentes algoritmos utilizados podem levar a diferentes representações e apresentações de resultados. Portanto, nas visualizações de rede, uma avaliação crítica para minimizar erros de interpretação deve ser empreendida, no contexto em questão.

Os dados foram provenientes das bases Wos e PubMed. Assim, análises futuras de redes de pesquisa devem considerar outras bases de dados da literatura, como Scopus e MEDLINE, para possivelmente identificar publicações adicionais. Embora se tenha utilizado o *Vantagepoint*, que é licenciado, enquanto outros fossem softwares livres, este estudo é perfeitamente replicável.

6.2. PERSPECTIVAS

Limitando o escopo deste trabalho em algumas métricas de coesão e conectividade, há necessidade de aprofundamento nas análises das redes mundiais com utilização de outras métricas que permitam identificar, por exemplo, com quais instituições umas mais colaboram com as outras.

Outra direção importante é a exibição das redes ao longo do período que permitam as análises e visualizações das comunidades, assim como avançar-se sobre os autores, conhecendo-os melhor, assim como dos trabalhos e/ou projetos com os quais colabora.

Pela primeira vez na América do Sul, após decisão de trazer a 10ª Conferência Internacional sobre *Cryptococcus* e Criptococose (ICCC-10) para algum país em

desenvolvimento, uma vez que ele só ocorria em cidades desenvolvidas, o Brasil sediou em março de 2017 o evento. Não tendo sido o foco deste trabalho, um olhar detalhado para Brasil, nos mesmos moldes das análises aqui desenvolvidas pode ser reproduzido para se estabelecer a evolução das redes brasileiras em MC, justificando o interesse de pesquisa. A próxima conferência está programada para 2020 na Uganda, primeira vez em um país africano, continente de maior incidência da mais agressiva forma de manifestação da criptococose.

REFERÊNCIAS

ABOU-GHARBIA, Magid; CHILDERS, Wayne E. Discovery of innovative therapeutics: today's realities and tomorrow's vision. 2. Pharma's challenges and their commitment to innovation. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 13, p. 5525-5553, 2014.

ALBERT, R., BARABÁSI, A.-L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.* 74, 47 – 588 97, 2002.

ALBUQUERQUE, P.C. RODRIGUES M.L. Research trends on pathogenic *Cryptococcus* species in the last 20 years: a global analysis with focus on Brazil. **Future Microbiol.** 7(3):319-29. doi: 10.2217/fmb.11.162, 2012.

ARMSTRONG-JAMES D, MEINTJES G AND BROWN GD. A neglected epidemic: fungal infections in HIV/AIDS. **Trends Microbiol** 22: 120-127. 2014.

BARABÁSI, A. Network Theory--the Emergence of the Creative Enterprise. In: **Science**, Vol. 308, Issue 5722, pp. 639-641 DOI: 10.1126/science.1112554. 29 Apr, 2005.

_____. **Linked (Conectado) A nova ciência das redes**. Como tudo está conectado a tudo e o que isso significa para os negócios, relações sociais e ciências. São Paulo: Leopardo, 2009.

BASTIAN, M.; HEYMANN, S.; JACOMY, M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks. **ICWSM**, v. 8, p. 361-362. <https://gephi.org/>, 2009.

BATAGELJ V, MRVAR A. Pajek-program for large network analysis. **Connect.** 1998;21 (2):47–57, 1998.

BEAVER, D. D. Reflections on scientific collaboration (and its study): past, present, and future. **Scientometrics**, v. 52, n. 3, p. 365-377, 2001.

BORGATTI SP, *et al.* UCINET for Windows: software for social network analysis. Harvard: Analytic Technologies; 2002.

BRASIL. **Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação 2012 – 2015**. Balanço das Atividades Estruturantes 2011. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Brasília, 2012.

_____. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Secretaria de Planejamento e Investimentos Estratégicos. **Plano Mais Brasil PPA 2012-2015**: Relatório Anual da avaliação: ano base 2012/Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão/SPI. - Brasília: MP/SPI, 2013.

BRESCHI S, LISSONI F. Cross-firm inventors and social networks: localized knowledge spillovers revisited. *Ann Econ Stat.* 2005;79/80:189–209. 36. Adams J. Collaborations: the rise of research networks. **Nature.** 2012; 490(7420):335–6, 2012.

BRULAND, K. & MOWERY, D. Innovation Through Time. In Fagerberg, J., Mowery, D. & Nelson, R. (eds.). **The Oxford Handbook of Innovation**. Oxford University Press. (pp. 349-379), 2005.

CALLON, Michel. Techno-economic networks and irreversibility. **The Sociological Review**, v. 38, n. S1, p. 132-161, 1990.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Fungal Diseases. Disponível em: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/statistics.html>. Acesso em: 01 de outubro 2016.

COLOMBO, A.C., RODRIGUES, M..L. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. **An Acad Bras Cienc** 87: 1293–1309. doi: 10.1590/0001-3765201520140704 PMID: 26247147, 2015.

CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

DENNING D.W., BROMLEY M.J. Infectious Disease. How to bolster the antifungal pipeline. **Science** 347:1414–1416.doi:10.1126/science.aaa6097PMID:25814567, 2015.

DOLGIN, E. Global research gaps thwart Ebola response. **Nature Index**. 2017. Disponível em: <https://www.natureindex.com/news-blog/global-research-gaps-thwart-ebola-response>. Acesso em: 22 novembro 2017.

DOSI, G. The nature of the innovative process, in Dosi, G., Freeman, C., Nelson, R., Silverberg, G. & Soete, L. (eds.) **Technical change and economic theory**. London: Pinter, pp. 221-238, 1988.

EDQUIST, C. Systems of innovation: an evolutionary approach. In: FARGBERG, J.; MOWERY, D.; NELSON, R. (Org.). **The Oxford handbook of innovation**. New York: Oxford University Press, 2005.

FAGERBERG, J. Innovation: guide to the literature. In: FAGERBERG, J. *et al.* **The Oxford Hand book of Innovation**. Oxford: Oxford University Press, 2005.

FAGERBERG, Jan *et al.* (Org.). **The Oxford handbook of innovation**. New York: Oxford University Press, 2007.

FONSECA, Bruna de Paula Fonseca. Tese (doutorado). **Colaboração como estratégia para instituições de ciência e tecnologia em saúde: uma proposta de indicadores para análise organizacional**. UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia de Produção – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

FONSECA, Bruna de Paula Fonseca *et al.* Co-authorship network analysis in health research: method and potential use. **Health research policy and systems**, v. 14, n. 1, p. 34, 2016a.

FONSECA, B. P. F. E.; ZICKER, F.. REDES BRASILEIRAS DE PESQUISA EM DENGUE: Evolução, lideranças e desafios de um país endêmico In: **ENCONTRO BRASILEIRO DE BIBLIOMETRIA E CIENTOMETRIA**, 5. São Paulo. Anais... São Paulo: USP, 2016. p.A17, 2016b.

FONSECA, Bruna de Paula Fonseca *et al.* Network analysis for science and technology management: Evidence from tuberculosis research in Fiocruz, Brazil. **PloS one**, v. 12, n. 8, p. e0181870, 2017.

FREEMAN, Christopher. **The economics of industrial innovation**. 1982.

FREEMAN, C. The National system of innovation in historical perspective. **Cambridge Journal of Economics**, v. 19, n.1, 1995.

FREEMAN LC. Centrality in social networks: conceptual clarification. **Soc Networks**. 1979; 1(3):215–39, 1979.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. **Revista de saúde pública**, v. 40, p. 11-23, 2006.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois; COSTA, Laís Silveira. Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. spe, p. 13-20, 2012.

GAFFI. Global Action Fund for Fungal Infections, 2015. Disponível no site: <<http://www.gaffi.org/>>. Acesso em: 30 agosto 2015.

G-FINDER. Global Funding of Innovation in Neglected Diseases. Disponível no site: www.gfinder.org. Acesso em: 12 agosto 2015.

_____. Global Funding of Innovation in Neglected Diseases. Disponível no site: www.gfinder.org. Acesso em: 02 setembro 2017.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GONZÁLEZ-ALCAIDE, Gregorio *et al.* Scientific authorships and collaboration network analysis on Chagas disease: papers indexed in PubMed (1940-2009). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n. 4, p. 219-228, 2012.

GRANOVETTER, Mark. Economic action and social structure: the problem of embeddedness. **The American Journal of Sociology**, v. 91, n° 3, pp. 481 – 510, 1985. Disponível em: <http://glennschool.osu.edu/faculty/brown/home/org%20theory/readings/granovetter1985.pdf>. Acesso em: 15 setembro 2016.

HAGEL, Christiane et al. Analysing published global Ebola Virus Disease research using social network analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, p. e0005747, 2017.

HASENCLEVER, L. (Coord.) Interação entre instituições de ciência e tecnologia e empresas no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: lições para o desenvolvimento do setor no Estado do Rio de Janeiro. **Relatório de Pesquisa**. Rio de Janeiro: Faperj/UFRJ/Instituto de Economia, 2012. IPDFarma.

INI. Instituto Nacional de Infectologia, 2015. Disponível em: <http://www.ini.fiocruz.br/pt-br/simp%C3%B3sio-discutir%C3%A1-os-impactos-das-infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%B4ngicas-na-sa%C3%BAde-p%C3%BAblica>. Acesso em: 09 outubro 2016.

KERSTENETZKY, J. Alfred Marshall on big business. **Cambridge Journal of Economics**, Advance access publication, 2009.

LAZONICK, William. The innovative enterprise and the developmental state: Toward an economics of “organizational success”. In: **Institute for New Economic Thinking Annual 2011 Conference, Bretton Woods, NH April**. 2011. p. 8-11.

LUNDEVALL, B. **National systems of innovation – towards a theory of innovation in an interactive learning**. Londres: Pinter Publishers, 1992.

_____. The social dimension of the learning economy, **DRUID Working Paper 96-1**, Department of Business Studies, Aalborg: Aalborg University, 1996.

_____. Políticas de Inovação na Economia do Aprendizado. Tecnologia e Conhecimento na Nova Economia. **Parcerias Estratégicas** – número 10 – Março 2001.

LUNDEVALL, B. A.; JOHNSON, Björn. The learning economy. **The Learning Economy and the Economics of Hope**, p. 107, 1994.

MAHONEY, J., **Analysing Network Visualization Statistics**. Univ. Linc. - Gephi Course, 2012.

MAHONEY, R.T., MOREL, C.M.A. Global Health Innovation System (GHIS). **Innovation Strategy Today**, vol. 2, n. 1, 2006. Disponível em: www.biodevelopments.org/innovation/index.htm. Acesso em: 09 de abril 2013.

MALERBA, F. Sectoral Systems and Innovation and Technology Policy. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 2, n. 2 jul/dez 2003.

_____. Innovation and the evolution of industries, KITeS Working Papers 172, **KITeS**, Centre for Knowledge, Internationalization and Technology Studies, Universita' Bocconi, Milano, Italy, revised Jul 2005.

MALERBA, F.; VONORTAS, N.S. **Innovation Networks in Industries**. Cheltenham, UK: Edward Elgar, 2009.

MAZUELOS, E.M.; GARCÍA, A.I.A. Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. v.28, p.40-45, 2010.

MOLLOY, Síle F. *et al.* Cryptococcal meningitis: A neglected NTD?. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 6, p. e0005575, 2017.

MOREL, Carlos M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Caderno Saúde Pública**, vol.22, n.8, p. 1522-1523, 2006.

MOREL, C.M., *et al.* Health innovation networks to help developing countries address. **Science**, v. 309, n. 5733, p. 401-404, 2005. Disponível em: www.sciencemag.org/content/309/5733/401.abstract. Acesso em: 12 de junho 2016.

_____. Neglected Diseases: the road to recovery. **Nature**, v. 449, p.180-182, setembro de 2007. Disponível em: www.nature.com/nature/index.html. Acesso em: 22 de abril 2016.

_____. Co-authorship Network Analysis: A Powerful Tool for Strategic Planning of Research, Development and Capacity Building Programs on Neglected Diseases. **PLoS Negl Trop Dis** 3(8): e501. Doi:10.1371/journal.pntd.0000501, 2009.

MURPHY, C. D. The microbial cell factory. **Org. Biomol. Chem.** 10, 1949–1957. doi: 10.1039/c2ob06903b, 2012.

NELSON, Richard R.; WINTER, Sidney G. In search of useful theory of innovation. **Research policy**, v. 6, n. 1, p. 36-76, 1977.

NEWMAN, M. E. The structure of scientific collaboration networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 2, p. 404-409, 2001.

_____. Co-authorship networks and patterns of scientific collaboration. **PNAS**, v. 101, n. S1, p. 5200-5205, 2004.

_____. Communities, modules and large-scale structure in networks. **Nat Phys.** 2012;8 (1):25–31, 2012.

NEWMAN, D. J., and CRAGG, G. M. (Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **J. Nat. Prod.** 75, 311–335. doi: 10.1021/np200906s, 2012.

NEWSWEEK. How to Stop Crypto, A Deadly Disease So Neglected It’s Missed on the “Neglected List”. Disponível em <http://europe.newsweek.com/crushing-crypto-world-health-organization-neglected-disease-411193>. Acesso em: 15 outubro 2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Plano de resposta estratégica: surto de Ebola da África Ocidental**, 2015. Disponível em: <http://www.unmultimedia.org/radio/portuguese/2015/04/oms-lanca-plano-para-acabar-com-transmissao-do-ebola-nos-paises-africanos/#.Wb6TscZv9dg>. Acesso em: 20 agosto 2017.

_____. Organização Mundial de Saúde. **Plano de resposta estratégica: surto de Ebola da África Ocidental**, 2016. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-novo-plano-de-resposta-ao-zika-foca-na-prevencao-e-na-gestao-de-complicacoes-medicas/>. Acesso em 21 agosto 2017.

PARK, Benjamin J. *et al.* Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. **Aids**, v. 23, n. 4, p. 525-530, 2009.

PAVITT, Keith. Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory. **Research policy**, v. 13, n. 6, p. 343-373, 1984.

PRICE M. S; PERFECT J. R. Host defenses against cryptococcosis. **Immunol. Invest** 40: 786-808, 2011.

RIZZO, Juliana et al. Analysis of multiple components involved in the interaction between *Cryptococcus neoformans* and *Acanthamoeba castellanii*. **Fungal Biology**, 2017.

RODRIGUES, M. Funding and Innovation in Diseases of Neglected Populations: The Paradox of Cryptococcal Meningitis. **PLoS Negl Trop Dis** 10(3): e0004429. doi: 10.1371/journal.pntd.0004429, 2016.

_____. Apresentação. Things that you don't think about: the multiple (but neglected) aspects of science. In: **CESC 2016. Central European Summer Course on Mycology** - University of Szeged. July 02 - July 08, 2016.

ROUSSEAU, Ronald. Indicadores bibliométricos e econométricos para a avaliação de instituições científicas. **Ciência da Informação**, v. 27, n. 2, 1998.

SCHUMPETER, J. **Capitalismo, Socialismo e Democracia**. Rio de Janeiro: Editora Fundo de Cultura, 1961.

SONNENWALD, Diane H. Scientific collaboration. **Annual review of information science and technology**, v. 41, n. 1, p. 643-681, 2007.

STOKES, D.E. **O Quadrante de Pasteur**. A ciência básica e a inovação tecnológica, edn Tradução 2005 pela Editora Unicamp. Campinas: Editora Unicamp (<http://www.editora.unicamp.br/>), 2005.

TIGRE, P. B. **Gestão da inovação**: a economia da tecnologia no Brasil. Rio de Janeiro: Campus, 2006.

TIJSSEN, Robert J.W. Measuring the Corporate Web of Science: Research and Partnership Networks within the European Pharmaceutical Industry, ch. 4 in, **Innovation Networks in Industries**, Edward Elgar Publishing, 2009.

UNITAID. Innovation in Global Health. Disponível em: <https://unitaid.eu/about-us/strategy/>. Acesso em: 10 de setembro de 2017.

VAN ECK, Nees Jan; WALTMAN, Ludo. How to normalize cooccurrence data? An analysis of some well-known similarity measures. **Journal of the Association for Information Science and Technology**, v. 60, n. 8, p. 1635-1651, 2009.

_____. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523-538, 2010.

VONORTAS, N.S. Innovation Networks in Industries. In: MALERBA, F.; VONORTAS, N.S. (eds) **Innovation Networks in Industries**. Cheltenham, UK: Edward Elgar, 2009.

_____. Social networks in R&D program evaluation. Published online: 6 July 2012. **Springer Science + Business Media**, LLC, 2012.

WASSERMAN, S; FAUST, K. **Social Network analysis** – methods and applications. Cambridge University Press, 1994.

World Health Organization. Everybody business: strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action. WHO Document Production Services. Genebra, Suíça, 2007.

_____. How many TB cases and deaths are there? 2014. Disponível em: http://www.who.int/gho/tb/epidemic/cases_deaths/en/. Acesso em: 16 setembro 2016.

_____. Malaria. 2015. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>>. Acesso em: 18 setembro 2016.

YAMEY, G; MOREL, C. Investing in Health Innovation: A Cornerstone to Achieving Global Health Convergence. **PLOS Biology**. 14. e1002389. 10.1371/journal.pbio.1002389, 2016.