

Universidade de São Paulo
Instituto de Física

Uma estratégia de vacinação Envy-free

Pedro Ribeiro de Almeida

Orientadora: Profa. Dra. Carla Goldman

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de Física da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Carla Goldman - Orientadora (IFUSP)

Prof. Dr. Marcos Amaku (FMUSP)

Prof. Dr. Roberto André Kraenkel (IFT/UNESP)



São Paulo
2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Almeida, Pedro Ribeiro de

Uma estratégia de vacinação Envy-free. São Paulo, 2023.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Instituto de Física. Depto. de Física Geral

Orientador: Profa. Dra. Carla Goldman.

Área de Concentração: Biofísica.

Unitermos: 1. Modelagem de epidemia; 2. Modelos epidemiológicos; 3. Dinâmica de populações; 4. Biofísica; 5. Teoria dos jogos.

USP/IF/SBI-106/2023

University of São Paulo
Physics Institute

An Envy-free vaccination strategy

Pedro Ribeiro de Almeida

Supervisor: Prof. Dr. Carla Goldman

Dissertation submitted to the Physics Institute of the University of São Paulo in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science.

Examining Committee:

Prof. Dr. Carla Goldman - Supervisor (IFUSP)

Prof. Dr. Marcos Amaku (FMUSP)

Prof. Dr. Roberto André Kraenkel (IFT/UNESP)

São Paulo
2024

Agradecimentos

Agradeço aos meus amigos, Lala, Twar, Fernando, Dobay, Clarinho, Hector, Iha, Vituxo, Rafa, Camila, entre tantos outros, por dividirem o insuportável deste mundo comigo - ainda mais em tempos de isolamento social. Sem a companhia de vocês eu não estaria aqui.

Agradeço à minha mãe e ao meu pai, Silvana e Antônio, por cada almoço e janta na mesa, cada fralda trocada, cada mensalidade da escola paga, mas, acima de tudo, pelo amor e carinho - que são recíprocos.

Agradeço ao meu marido, amigo e companheiro de pesquisa, Vitor, por tantas coisas que fica difícil elencar aqui: o companheirismo, as conversas de alto nível, o carinho e o suporte psicológico durante todo o mestrado, além, é claro, da colaboração direta neste trabalho. Parceria assim é raridade.

Agradeço enormemente à minha orientadora, Carla Goldman, por ter topado conversar comigo há mais de dez anos atrás e, desde então, ter me acompanhado e orientado na vida acadêmica. Só quem viu sabe por quantas discussões calorosas nós já passamos, mas este trabalho é (mais uma) prova de que elas são, no fim das contas, frutíferas.

Agradeço, também, ao meu eu do passado por não ter desistido do meu eu do futuro. Não foram poucas as vezes em que tentei convencer a mim mesmo a nem sequer tentar, mas felizmente decidi pensar menos e agir mais.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

Com o sem precedente desenvolvimento de vacinas em meio a uma pandemia, como foi o caso da Covid-19, nos deparamos com a necessidade de vacinar a população com urgência e disponibilidade limitada de doses, buscando um balanço entre os benefícios associados a protocolos de vacinação que satisfaça um dilema ético (J. W. Wu, S. D. John, E. Y. Adashi, Allocating Vaccines in the Pandemic: The Ethical Dimension, *The Am. J. of Medicine* V.33(11): 1241 - 1242 (2020)). Diante disto, este trabalho apresenta uma estratégia de vacinação a partir do conceito de divisão *Envy-free*. Com isto, nós buscamos alocar as doses vacinas, disponíveis em lotes insuficientes para vacinar a população inteira, encontrando um balanço entre os benefícios direto e indireto da vacinação para diferentes grupos etários. A estratégia proposta neste trabalho adapta um algoritmo construtivo baseado no Lema de Sperner para aproximar um ponto de divisão *Envy-free* que garante a otimização acoplada entre os dois benefícios. Uma simulação numérica comparativa a partir da distribuição etária de 236 países sugere que a estratégia *Envy-free* é bem sucedida, criando o balanço desejado ao longo de todo o período de vacinação.

Palavras-chave

Covid-19, divisão envy-free, tomada de decisão, alocação de vacinas balanceada, Lema de Sperner, cake-cutting

Abstract

With the unprecedented development of vaccines amid a pandemic, as was the case with Covid-19, we faced the need to vaccinate large populations with urgency with limited vaccine availability, seeking a balance between benefits associated with vaccination protocols that address an ethical dilemma (J. W. Wu, S. D. John, E. Y. Adashi, Allocating Vaccines in the Pandemic: The Ethical Dimension, *The Am. J. of Medicine* V.33(11): 1241 - 1242 (2020)). This work presents a vaccination strategy based on the concept of *Envy-free* division. With this, our goal is to allocate vaccine doses, which are available in batches containing an insufficient number of doses to vaccinate the entire population, finding a balance between the direct and indirect benefits of vaccination of different age groups. The strategy proposed in this work adapts a constructive algorithm based on the Sperner's Lemma to approximate an *Envy-free* division point that ensures the coupled optimization of both benefits. A comparative numerical simulation based on the age distribution of 236 countries suggests that the *Envy-free* strategy is successful in achieving the desired balance throughout the vaccination period.

Keywords

Covid-19, envy-free division, decision making, balanced vaccines allocation, Sperner's Lemma, cake-cutting

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Introdução | 1 |
| Dividindo um bolo | 2 |
| Divisão de vacinas | 6 |
| 1 Divisão de Vacinas Envy-free | 9 |
| 1.1 Construção do Simplex | 10 |
| 1.2 Dinâmica | 11 |
| 1.2.1 Divisão e rotulação do simplex | 12 |
| 1.2.2 Cálculo dos benefícios | 13 |
| 1.2.3 Determinação do ponto y^* | 16 |
| 1.3 Teorema dos Pares Candidatos | 18 |
| 2 Simulação computacional | 21 |
| 2.1 Decisão | 23 |
| 2.2 Remoção | 24 |
| 2.3 Mapeamento | 25 |
| 3 Estudo numérico da dinâmica de vacinação | 27 |
| 3.1 Dinâmica temporal do benefício por iteração | 29 |
| 3.2 Dinâmica temporal do benefício cumulativo | 34 |
| 3.3 Análise comparativa | 38 |
| 3.4 Fração da População Vacinada | 39 |
| Conclusão | 42 |
| A Função escada contínua | 45 |

SUMÁRIO

v

B Análise de sensibilidade do número de divisões do simplex (d) 47

Referência Bibliográfica 49

Introdução

URANTE a pandemia de coronavírus 2019 (Covid-19), vimos o desenvolvimento **D** de vacinas em um intervalo de tempo sem precedentes [1], [2]. Isto trouxe à tona a questão de como distribuir as doses de vacinas disponíveis gradativamente e em pequenos lotes, insuficientes para vacinar toda a população de uma só vez [3], [4]. A alta transmissibilidade do vírus, associada à gravidade dos sintomas, reforçou a urgência de se desenvolver uma estratégia de distribuição destas doses que atenda a certos requisitos éticos [5] [6]. Neste contexto, diversos países seguiram o protocolo de priorização da Organização Mundial da Saúde (WHO) [3] e destinaram as doses iniciais para trabalhadores da área da saúde, adultos acima de 65 anos e adultos com comorbidade (considerados grupos de risco). A priorização dos mais idosos, em particular, é uma consequência da maior chance de desenvolvimento de sintomas graves em indivíduos deste grupo [7], [8]. Após a vacinação dos indivíduos pertencentes a estes grupos prioritários, entretanto, uma grande fração da população ainda permanece sem ser vacinada, e é a fração que direcionamos esta análise.

A contribuição de cada indivíduo com a transmissão do vírus, assim como a gravidade dos sintomas, estão correlacionadas com a idade. Em geral, os indivíduos mais idosos da população tendem a desenvolver sintomas mais graves [7], enquanto os mais jovens, na medida em que possuem maior mobilidade, tendem a apresentar uma maior capacidade de transmissão do vírus, embora isto não seja uma regra [9]. Os efeitos direto e indireto da vacinação, causados pela interação entre a capacidade da vacina de diminuir a gravidade dos sintomas, por um lado, e a transmissibilidade, por outro, levanta a questão sobre a possibilidade de se desenvolver uma estratégia de vacinação que crie um balanço entre estes dois fatores.

Neste trabalho propomos uma estratégia de distribuição de vacinas que cria este

balanço baseada em um algoritmo *fair division*¹ do tipo *Envy-free*². Esta classe de algoritmos vem sendo estudada formalmente desde meados da década de 1940 no contexto de problemas *cake cutting*³, em que duas ou mais pessoas desejam repartir um bolo entre todas elas [10], [11], [12], [13]. Ao longo das últimas décadas, entretanto, matemáticos e economistas tem expandido as aplicações destes algoritmos para a divisão de diversos outros tipos de recursos, como territórios, heranças, aluguel de imóvel e acordos de divórcio [14], [11], [10].

Antes de seguir com a apresentação da estratégia desenvolvida neste trabalho, introduzimos a seguir o problema *cake cutting*, assim como uma definição formal do conceito de divisão *Envy-free* e alguns algoritmos para o caso em que o número de indivíduos dividindo o recurso é $N = 2$.

Dividindo um bolo

Suponha dois indivíduos dividindo um bolo em dois pedaços, um para cada um. Para que a divisão seja considerada bem sucedida, ambos devem estar de acordo com o resultado e ficar satisfeitos com o pedaço que receberam. Se o bolo for homogêneo (por exemplo, um bolo inteiro de chocolate), uma simples divisão em duas fatias de tamanho e peso iguais pode ser suficiente. Mas se, por exemplo um lado do bolo possui um morango, enquanto outro lado possui mais creme, a divisão em duas fatias com mesmo tamanho e peso pode não agradar a ambos. Em especial, se os dois possuem gostos parecidos e desejam o mesmo pedaço (por exemplo, o pedaço com um morango) pode ser especialmente difícil encontrar uma divisão que agrade a ambos.

Para formalizar este problema, vamos considerar um recurso B , representado neste exemplo por um bolo, a ser dividido entre N indivíduos. Suponhamos que cada indivíduo possui uma função utilidade $u_i(b)$, $i = 1, \dots, N$ que associa um certo valor a qualquer pedaço b do bolo. A função u_i possui duas propriedades:

- u_i é contínua

¹trad.: divisão justa

²trad.: sem-inveja

³trad.: divisão de bolo

- Para toda divisão do bolo B em N pedaços b_1, \dots, b_N , $u_i(b_1) + \dots + u_i(b_N) = u_i(B) = 1$

A primeira propriedade, quanto à continuidade da função u_i , está diretamente associada à continuidade do recurso que está sendo dividido. A segunda é uma consequência da suposição de que a soma de todos os pedaços do recurso devem ser equivalentes ao recurso inteiro - em alguns caso como, por exemplo, a divisão de bens após um divórcio, o recurso pode se desvalorizar quando particionado. Note que a segunda propriedade também significa que a função u_i é normalizada.

O problema do *cake-cutting* consiste, então, realizar uma divisão “justa” do bolo B entre os N indivíduos. Apresentamos a seguir as definições de divisão equitativa e divisão *Envy-free* que vão ajudar a caracterizar as divisões que serão discutidas adiante.

Definição 0.0.1 (Divisão equitativa). Uma divisão do bolo B em partes b_j , $j = 1, \dots, N$, onde $\sum_j b_j = B$, a serem distribuídas entre N indivíduos que avaliam cada pedaço a partir de funções utilidade $u_i(b_j)$, $i = 1, \dots, N$, é chamada de equitativa se $u_i(b_j) \geq 1/N$ para todo $i, j = 1, \dots, N$.

Vale ressaltar que, para que uma divisão seja considerada equitativa, não importa como cada indivíduo avalia os pedaços recebidos pelos outros. Para uma divisão ser considerada equitativa, é preciso apenas que cada um avalie seu próprio pedaço em, no mínimo, $1/N$. Note que isto não garante que todos os indivíduos vão ficar satisfeitos com o resultado da divisão. Ao dividir um bolo entre quatro pessoas, uma delas pode avaliar o próprio pedaço em $1/4$ e o pedaço de outra pessoa em $2/4$, o que a levaria a invejar o pedaço recebido pelo outro. Para isto, introduzimos a ideia de divisão *Envy-free*:

Definição 0.0.2 (Divisão *Envy-free*). Uma divisão do bolo B em partes b_j , $j = 1, \dots, N$, onde $\sum_j b_j = B$, a serem distribuídas entre N indivíduos que avaliam cada pedaço a partir de funções utilidade $u_i(b_j)$, $i = 1, \dots, N$, é chamada *Envy-free* se $u_i(b_i) \geq u_i(b_j)$ para todo $i, j = 1, \dots, N$.

Diferentemente da divisão equitativa, para que uma divisão seja considerada

Envy-free é preciso que cada indivíduo considere que seu próprio pedaço é o melhor (ou um dos melhores) dentre todos os pedaços.

Toda divisão *Envy-free* é também equitativa. Isto fica evidente se lembrarmos que, em uma divisão *Envy-free*, $u_i(b_i) \geq u_i(b_j)$, para todo $i, j = 1, \dots, N$, de modo que, se somarmos ambos os lados desta desigualdade para todos os valores de j , temos:

$$1 = \sum_{j=1}^N u_i(b_j) \leq N(u_i(b_i)) \quad (1)$$

$$\Rightarrow u_i(b_i) \geq \frac{1}{N} \quad (2)$$

Quando $N = 2$, toda divisão equitativa também é *Envy-free*. Podemos verificar esta afirmação lembrando que, se uma divisão entre dois indivíduos é equitativa, temos $u_i(b_i) \geq \frac{1}{2}$ para $i = 1, 2$ e, como $u_i(b_1) + u_i(b_2) = 1$, temos, para todos $i, j = 1, 2$ com $i \neq j$:

$$u_i(b_i) = 1 - u_i(b_j) \geq \frac{1}{2} \quad (3)$$

$$\Rightarrow u_i(b_j) \leq \frac{1}{2} \quad (4)$$

$$u_i(b_i) \geq u_i(b_j) \quad (5)$$

Esta afirmação não é verdade, entretanto, para $N > 2$. A tabela 1 apresenta um exemplo ilustrativo de uma divisão equitativa com $N = 3$ [15]. Neste exemplo, cada indivíduo possui uma função utilidade u_i e recebe o pedaço b_i . Podemos ver na tabela a utilidade que cada indivíduo atribui a cada pedaço neste caso. Embora $u_i(b_i) \geq 1/3$ para todo $i = 1, 2, 3$, caracterizando uma divisão equitativa, podemos ver que o indivíduo $i = 3$ avalia o pedaço b_2 com um valor maior do que o seu próprio pedaço, b_3 . Isto mostra que, embora seja equitativa, esta divisão não é *Envy-free*.

A partir destas definições, analisamos a seguir alguns algoritmos de divisão do bolo B entre dois indivíduos, I_1 e I_2 [12].

| | b_1 | b_2 | b_3 |
|-------|-------|-------|-------|
| u_1 | $3/6$ | $2/6$ | $1/6$ |
| u_2 | $1/6$ | $4/6$ | $1/6$ |
| u_3 | $1/6$ | $3/6$ | $2/6$ |

Tabela 1: Exemplo de divisão equitativa.

- **Algoritmo 1** Um mediador divide o bolo em dois pedaços, b_1 e b_2 , que ele julga terem utilidades iguais. O pedaço b_1 é, então, entregue ao I_1 , e o b_2 ao I_2 ;
- **Algoritmo 2** O indivíduo I_1 divide o bolo em dois pedaços, b_1 e b_2 , que ele julga terem utilidades iguais. O pedaço b_1 é, então, entregue ao I_1 , e o b_2 ao I_2 ;
- **Algoritmo 3 - Slice and Choose**⁴ O indivíduo I_1 divide o bolo em duas partes que ele considera possuírem utilidade iguais, b_1 e b_2 . O indivíduo I_2 escolhe para si o pedaço que ele avalia ter utilidade maior e entrega o outro para o I_1 ;

O **Algoritmo 1** conta com a figura de um mediador, que usa a sua própria função utilidade para dividir o bolo em dois pedaços iguais, na sua visão. Se ambos os indivíduos possuírem funções utilidade iguais à do mediador, esta divisão é de fato *Envy-free*. Caso contrário, é impossível garantir que este algoritmo sempre resulte em uma divisão *Envy-free*.

No **Algoritmo 2** o I_1 cumpre um papel análogo ao do mediador. Isto permite que ele seja desonesto e realize uma divisão em que o pedaço b_1 , que será atribuído a ele, possua uma utilidade maior do que o b_2 . Isto é possível pois nenhum indivíduo tem conhecimento da função utilidade dos outros. Mas, mesmo que o indivíduo I_1 seja honesto e divida o recurso em duas partes iguais, de acordo com sua função utilidade, se ambos possuírem funções utilidade diferentes ainda é possível que a divisão não seja *Envy-free*.

Os dois primeiros algoritmos apresentam um problema semelhante: o indivíduo que divide o recurso não conhece a função utilidade dos outros. Mesmo que um

⁴trad.: Divide e Escolhe

indivíduo ou o mediador seja bem intencionado e queira executar uma divisão justa, esta falta de informação faz com que estes métodos não garantam uma divisão *Envy-free*.

O **Algoritmo 3**, popularmente conhecido como *Slice and Choose*, é um dos mais antigos estudado por matemáticos da área [10]. Como o indivíduo I_1 divide o recurso em duas partes iguais, ele garante que irá receber um pedaço de valor, no mínimo, $1/2$. Assim, cabe ao indivíduo I_2 escolher o pedaço com maior valor, do seu ponto de vista, o que garante a ele um pedaço de valor mínimo $1/2$ pois $u_2(b_1) + u_2(b_2) = 1$. Assim, vemos que este algoritmo garante uma divisão *Envy-free*. Outra característica importante do *Slice and Choose* é que, mesmo sem depender de um mediador, ele é “imune a desonestidade”.

Até agora discutimos diversos métodos de dividir um bolo mas, como mencionado anteriormente, podemos aplicar estes mesmos conceitos e algoritmos à divisão de outros tipos de recurso desde que sejam contínuo e sua divisão não altere o seu valor total.

A estratégia de distribuição de vacinas que propomos neste trabalho adapta o algoritmo construtivo apresentado em [16] e revisado em [15]. Na próxima seção, fazemos uma introdução ao nosso modelo, que será desenvolvido em mais detalhes nos capítulos seguintes.

Divisão de vacinas

Como foi discutido no começo desta Introdução, este trabalho apresenta um algoritmo de distribuição de vacinas que gera um balanço entre sintomatologia e transmissibilidade, ambos correlacionados à idade. Para isto, consideramos duas funções utilidade que correspondem a priorizações de vacinação distintas dos indivíduos de uma população com base na sua idade. Estas priorizações são representadas na figura de dois conselheiros, C_A (Ana) e C_B (Bob). Enquanto a função utilidade do conselheiro C_A representa a priorização dos indivíduos com o objetivo de diminuir a transmissão do vírus, a função utilidade do C_B representa a priorização com o objetivo de diminuir a ocorrência de sintomas graves. A cada lote de vacinas dis-

ponível, as doses são distribuídas para indivíduos de faixas etárias distintas, em uma proporção que crie um balanço entre os benefícios referentes a cada um dos conselheiros. Este balanço será garantido por um algoritmo que estende o conceito de divisão *Envy-free*.

Vale ressaltar que, ao contrário de modelos utilitaristas ([17], [18]), o algoritmo apresentado neste trabalho não se baseia em um sistema de pontuação única no qual a prioridade de alocação das doses é avaliada em termos da pontuação total recebida por cada indivíduo por cada um dos conselheiros. Nossa abordagem também difere dos sistemas de reserva ([19]) em que todas as doses de cada lote de vacinas são distribuídas de acordo com proporções pré-estabelecidas para certas categorias reservadas.

O modelo de distribuição de vacinas e a simulação computacional da dinâmica de vacinação de toda a população desenvolvidos ao longo deste projeto e apresentados neste trabalho, assim como todas as figuras e resultados, podem ser encontrados em [20].

A seguir, no Capítulo 1, apresentamos o algoritmo de distribuição de vacinas *Envy-free*, assim como um teorema importante para garantir que sempre encontramos um ponto de divisão.

No Capítulo 2, desenvolvemos o modelo computacional que simula a vacinação completa de uma população com lotes de vacina disponíveis em um certo intervalos de tempo. Este modelo adiciona uma nova dinâmica em que o procedimento apresentado no Capítulo 1 é repetido seguidas vezes até que toda uma dada população seja vacinada. Para fins de comparação, também realizamos simulações de quatro outros algoritmos de distribuição de vacinas: *Oldest-first*, que consiste na vacinação dos indivíduos mais idosos com maior prioridade; *Maximize-benefit*, que consiste na vacinação dos indivíduos que maximizam o benefício médio relativo aos dois conselheiros; *Minimize-benefit*, que consiste na vacinação dos indivíduos que minimizam o benefício médio relativo aos dois conselheiros; e *Random Vaccination*, que consiste na escolha aleatória dos grupos etários a serem vacinados. O código do modelo desenvolvido no capítulo 2 pode ser encontrado em [21].

O Capítulo 3 apresenta os resultados das simulações realizadas no Capítulo 2 para

a população de diversos países a partir de quatro pares de função utilidade distintas. Em particular, apresentamos uma métrica desenvolvida para medir o balanço entre transmissibilidade e sintomatologia criado por cada um dos diferentes algoritmos. Como veremos, o algoritmo *Envy-free* apresenta o maior equilíbrio entre os dois critérios apresentados, sem que haja uma perda significativa do benefício total. O conjunto de dados gerados a partir do modelo apresentado no Capítulo 2 e utilizado para plotar as figuras apresentados no Capítulo 3 podem ser encontrados em [22].

Concluo com uma discussão dos resultados apresentados e considerações sobre possíveis aplicações. Também apresentamos uma possível conexão entre o modelo apresentado neste trabalho e modelos epidemiológicos do tipo SIRV [23].

Capítulo 1

Divisão de Vacinas Envy-free

COMO discutido anteriormente, o modelo proposto neste trabalho tem como objetivo criar um balanço entre os dois lados do dilema ético envolvido na escolha dos indivíduos a serem vacinados com cada lote de vacinas disponível num certo instante de tempo. Este dilema tem origem no conflito entre dois objetivos distintos da vacinação: as necessidades de se vacinar, por um lado, os indivíduos mais propensos a desenvolverem sintomas graves e, por outro, os indivíduos que mais contribuem para o aumento da taxa de transmissão da doença.

A apresentação do modelo, a seguir, é dividida em três partes. A primeira envolve a apresentação das funções utilidade assim como a construção do simplex que será utilizado na dinâmica a seguir. A segunda consiste no desenvolvimento da dinâmica que leva à decisão de quais indivíduos devem ser vacinados com o lote de vacinas disponível a cada instante de tempo. A terceira consiste na demonstração de um teorema que garante a existência de ao menos um *par-candidato*, essencial para garantir a validade do modelo apresentado neste trabalho.

No desenvolvimento que segue, assumimos que uma única dose é suficiente para imunizar cada indivíduo; que o único meio através do qual um indivíduo se torna imune à doença é através da vacinação; e que durante todo o tempo não há nascimento ou morte de indivíduos.

1.1 Construção do Simplex

Os dois objetivos que desejamos balancear são aqui representados na figura de dois conselheiros, C_A e C_B , cada um dotado de uma função utilidade $g_\eta(I(x))$, $\eta \in \{A, B\}$, cujo valor traduz a prioridade de vacinação para cada indivíduo como função da sua idade. $g_\eta(I(x))$ é construída como uma *função escada*, assumindo um valor constante para cada faixa etária da população. Esta construção se dá a partir da ordenação dos indivíduos da população (começando em 0 e indo até $N-1$) por idade. Deste modo, a idade $I(x)$ se torna uma função monotônica crescente e sobrejetora da sua posição ordenada $x \in [0, N-1] \subseteq \mathbb{N}$.

A função utilidade do conselheiro C_A , $g_A(I(x))$, representa a priorização do ponto de vista da diminuição transmissividade, assumindo valores maiores em regiões correspondentes aos indivíduos que mais contribuem com a transmissão do vírus. Analogamente, a função utilidade do C_B , $g_B(I(x))$, representa a priorização do ponto de vista sintomatológico, assumindo valores maiores em regiões correspondentes a indivíduos propensos a desenvolverem sintomas mais graves.

Para construir o 1-simplex que será utilizado a seguir, mapeamos o intervalo $[0, N-1]$ no intervalo $[0, 1]$ e a variável x na variável $y = \frac{x}{N-1}$, de modo que $y \in [0, 1] \subseteq \mathbb{R}$. Deste modo, a idade do indivíduo na posição y pode ser calculada como $I(y(N-1))$. Este processo envolve a passagem de uma variável discreta para uma contínua, aproximação que é razoável na medida em que $N \gg 1$.

É importante notar que qualquer sub-intervalo $\omega \subseteq [0, 1]$ do 1-simplex pode ser decomposto em M sub-intervalos disjuntos v_j , $j = 1, 2, \dots, M$, de modo que $\omega = \cup_{j=1}^M v_j$. Cada sub-intervalo $v_j = [y_I^j, y_F^j]$ corresponde a $[(y_F^j - y_I^j)N]$ indivíduos, onde a notação $[z]$ se refere à parte inteira de $z \in \mathbb{R}$.

Enquanto a função $g_\eta(I(y(N-1)))$ é descontínua, pois se trata de uma *função escada*, definimos a função $\rho_\eta(y)$, que consiste em uma versão contínua da $g_\eta(I(yN))$, em que a passagem entre os valores de diferentes faixas etárias se dá continuamente. A construção da $\rho_\eta(y)$ é detalhada no Apêndice A. Sendo assim, definimos as funções *densidade de utilidade* $u_\eta(y)$, $y \in [0, 1]$ e $\eta \in \{A, B\}$:

$$u_\eta(y) = \frac{\rho_\eta(y)}{\int_0^1 \rho_\eta(y) dy} \quad (1.1)$$

que serão utilizadas a seguir.

1.2 Dinâmica

Para o desenvolvimento que segue, assumimos que a cada instante de tempo t é disponibilizado para a população um lote contendo $V < N(t)$ vacinas, V constante, onde $N(t)$ é a quantidade de indivíduos ainda não vacinados. Esta seção apresenta a dinâmica de distribuição das vacinas, ou seja, o procedimento de determinação dos indivíduos a serem vacinados a cada instante de tempo t .

Na seção anterior, apresentamos as funções densidade de utilidade (eq. (1.1)) de cada conselheiro, cujo domínio consiste no simplex $[0, 1]$. A partir delas, podemos definir o benefício adquirido ao vacinar uma fração da população correspondente ao intervalo $\omega(t) \subseteq [0, 1]$, de acordo com o conselheiro $\eta \in \{A, B\}$, como:

$$\mathcal{U}_\eta^{\omega(t)} = \int_{\omega(t)} u_\eta(y) dy. \quad (1.2)$$

Segue da própria definição da densidade de utilidade que o benefício de vacinar toda a população, para ambos os conselheiros, deve ser igual a 1.

Cada ponto $y \in [0, 1]$ do simplex divide a população em duas partes. À esquerda de y , o intervalo $\mathcal{E}(y) = [0, y)$ corresponde aos os indivíduos com idade menor do que $I(y(N - 1))$, e à direita de y , o intervalo $\mathcal{D}(y) = [y, 1]$ corresponde aos indivíduos com idade maior ou igual a $I(y(N - 1))$. A fração da população correspondente ao intervalo $\mathcal{E}(y)$ é dada por y , e a fração correspondente ao intervalo $\mathcal{D}(y)$ é dada por $(1 - y)$. Deste modo, podemos dividir o lote V em duas partes com tamanhos proporcionais ao número de indivíduos em cada intervalo:

$$\begin{aligned} V_{\mathcal{E}(y)} &= [yV] \\ V_{\mathcal{D}(y)} &= [(1-y)V] \end{aligned} \tag{1.3}$$

Neste contexto, colocamos a seguinte questão: um determinado conselheiro prefere distribuir $V_{\mathcal{E}(y)}$ doses entre os indivíduos no intervalo $\mathcal{E}(y)$, com idade menor do que $I(y(N-1))$, ou $V_{\mathcal{D}(y)}$ doses entre indivíduos do intervalo $\mathcal{D}(y)$, com idade maior ou igual a $I(y(N-1))$? Em ambos os casos, as doses restantes serão distribuídas entre os indivíduos no intervalo não escolhido pelo outro conselheiro.

A dinâmica de vacinação proposta neste trabalho se baseia na ideia de que existe um ponto $y_{EF} \in [0, 1]$ do simplex, denominado *ponto Envy-free*, em que ambos conselheiros dão respostas opostas para a pergunta acima. Em outras palavras, no ponto y_{EF} , um dos conselheiros prefere distribuir $V_{\mathcal{E}(y_{EF})}$ doses entre indivíduos do intervalo $\mathcal{E}(y_{EF})$ e o outro prefere distribuir $V_{\mathcal{D}(y_{EF})}$ doses entre indivíduos do intervalo $\mathcal{D}(y_{EF})$. O procedimento detalhado a seguir consiste na determinação de um ponto denotado por $y^* \approx y_{EF}$ que é uma aproximação para o ponto y_{EF} . Para isto, seguimos os seguintes passos:

- Divisão e rotulação do simplex
- Cálculo dos benefícios
- Determinação do ponto y_{EF}

Como veremos, o ponto y^* determina inequivocamente um sub-intervalo do simplex correspondente a uma fração da população $N(t)$ a ser vacinada no instante de tempo t .

1.2.1 Divisão e rotulação do simplex

Começamos dividindo o intervalo $[0, 1]$ em d partes. Teremos, assim, pontos $y_p = \frac{p}{d}$, onde $p = 0, \dots, d$. Na sequência, atribuímos o rótulo A ao ponto $y_0 = 0$ e seguimos rotulando todos os pontos restantes alternadamente como A ou B . Como resultado, todo ponto rotulado como A terá como vizinhos (ou vizinho, no caso das

extremidades) pontos rotulados como B . Analogamente, todo ponto rotulado como B terá como vizinhos (ou vizinho, no caso das extremidades) pontos rotulados como A (Figura 1.1-a).

Como mencionado acima, cada ponto y_p divide o simplex em dois subs-intervalos $\mathcal{E}(y_p)$ e $\mathcal{D}(y_p)$, e, a cada intervalo, podemos associar uma fração das vacinadas determinada (eq. 1.3). Com isto, podemos, a partir da eq. 1.2, calcular os benefícios, correspondentes a um determinado conselheiro, de vacinarmos indivíduos de cada um dos lados \mathcal{E} e \mathcal{D} .

É importante observar que, a menos da última iteração, a fração de indivíduos à esquerda ou à direita de y_p é sempre **maior** do que a fração das doses disponíveis para vacinar os indivíduos daquele lado. Sendo assim, para determinar quais indivíduos de cada lado de y_p um determinado conselheiro escolhe vacinar, e assim calcular o respectivo benefício, nós buscamos subintervalos de \mathcal{E} e \mathcal{D} , de tamanho $V_{\mathcal{E}(y_p)}$ e $V_{\mathcal{D}(y_p)}$, respectivamente, em que a função densidade de utilidade do conselheiro em questão assume valor máximo.

1.2.2 Cálculo dos benefícios

Após a divisão do simplex em d partes e a rotulação dos $d+1$ pontos como A ou B , o respectivo conselheiro decide, em cada ponto, se prefere vacinar o lado \mathcal{E} com $V_{\mathcal{E}(y_p)}$ doses ou o lado \mathcal{D} com $V_{\mathcal{D}(y_p)}$ doses. Em ambos os casos, a fração correspondente das doses será distribuída para a fração da população que maximiza a função benefício daquele conselheiro no intervalo escolhido, e as doses restantes irão para a fração da população que maximiza a função benefício do outro conselheiro no intervalo oposto. Assim sendo, embora em cada ponto apenas um dos conselheiros escolha um lado, a sua decisão é afetada pela função densidade de utilidade do outro conselheiro, pois ela determina a região de vacinação no lado oposto.

Para formalizar este procedimento, denotamos $\Omega_\eta^{\Gamma(y_p)}$ o sub-intervalo de $\Gamma(y_p) \in \{\mathcal{E}(y_p), \mathcal{D}(y_p)\}$, em que a função benefício do conselheiro $\eta \in \{A, B\}$ assume valor máximo.

Em um ponto rotulado como η , ao escolher vacinar os indivíduos do sub-intervalo $\Gamma(y_p)$, serão distribuídas $V_{\Gamma(y_p)}$ doses para os indivíduos correspondentes à região

$\Omega_\eta^\Gamma(y_p)$ do simplex e $V_{\Gamma'(y_p)}$ vacinas para os indivíduos correspondentes à região $\Omega_{\eta'}^{\Gamma'(y_p)}$, onde $\Gamma' \in \{\{\mathcal{E}(y_p), \mathcal{D}(y_p)\} \setminus \Gamma(y_p)\}$ denota o intervalo oposto a Γ e $\eta' \in \{\{A, B\} \setminus \eta\}$ denota o conselheiro oposto a η .

A escolha realizada a cada ponto y_p se resume, então, na determinação do intervalo $\Gamma(y_p)$ que maximiza o *benefício total* dado por:

$$U_\eta^{\Gamma(y_p)} = \mathcal{U}_\eta^{\Omega_\eta^{\Gamma(y_p)}} + \mathcal{U}_\eta^{\Omega_{\eta'}^{\Gamma'(y_p)}} \quad (1.4)$$

É importante notar que, embora os dois termos do *benefício total* sejam calculados sobre regiões de máximo de conselheiros distintos, ambos fazem uso da função benefício do mesmo conselheiro (aquele que está realizando a escolha naquele ponto).

Para exemplificar este procedimento, vamos considerar um ponto y_p rotulado como A . Neste ponto, o conselheiro A deve escolher entre os intervalos $\mathcal{E}(y_p)$ e $\mathcal{D}(y_p)$. Para isto, ele irá comparar o *benefício total* de escolher o intervalo $\mathcal{E}(y_p)$:

$$U_A^{\mathcal{E}(y_p)} = \mathcal{U}_A^{\Omega_A^{\mathcal{E}(y_p)}} + \mathcal{U}_A^{\Omega_B^{\mathcal{D}(y_p)}} \quad (1.5)$$

com o *benefício total* de escolher o intervalo $\mathcal{D}(y_p)$:

$$U_A^{\mathcal{D}(y_p)} = \mathcal{U}_A^{\Omega_A^{\mathcal{D}(y_p)}} + \mathcal{U}_A^{\Omega_B^{\mathcal{E}(y_p)}}. \quad (1.6)$$

Se $U_A^{\mathcal{D}(y_p)} \geq U_A^{\mathcal{E}(y_p)}$, o intervalo $\mathcal{D}(y_p)$ é escolhido. Caso contrário, o intervalo $\mathcal{E}(y_p)$ é escolhido. A Figura 1.1 apresenta um exemplo desta decisão para um ponto $y_p = 2/7$ rotulado como A .

Por outro lado, num ponto y_p rotulado como B , o conselheiro B deve escolher entre os intervalos $\mathcal{E}(y_p)$ e $\mathcal{D}(y_p)$ e, para isto, comparar o *benefício total* de escolher o intervalo $\mathcal{E}(y_p)$:

$$U_B^{\mathcal{E}(y_p)} = \mathcal{U}_B^{\Omega_B^{\mathcal{E}(y_p)}} + \mathcal{U}_B^{\Omega_A^{\mathcal{D}(y_p)}} \quad (1.7)$$

com o *benefício total* de escolher o intervalo $\mathcal{D}(y_p)$:

$$U_B^{\mathcal{D}(y_p)} = \mathcal{U}_B^{\Omega_B^{\mathcal{D}(y_p)}} + \mathcal{U}_B^{\Omega_A^{\mathcal{E}(y_p)}}. \quad (1.8)$$

Se $U_B^{\mathcal{E}(y_p)} \geq U_B^{\mathcal{D}(y_p)}$ o intervalo $\mathcal{E}(y_p)$ é escolhido. Caso contrário, o intervalo $\mathcal{D}(y_p)$ é escolhido.

Em qualquer ponto $0 > y_p > 1$, rotulado como A ou B , os respectivos conselheiros podem escolher qualquer um dos intervalos $\mathcal{E}(y_p)$ ou $\mathcal{D}(y_p)$, a depender das duas funções utilidade. O mesmo não é verdade, porém para os pontos $y_0 = 0$ e $y_d = 1$.

Em $y_p = 0$, o conselheiro em questão deve decidir entre o intervalo $\mathcal{E}(0)$:

$$U_\eta^{\mathcal{E}(0)} = \mathcal{U}_\eta^{\Omega_\eta^{\mathcal{E}(0)}} + \mathcal{U}_\eta^{\Omega_{\eta'}^{\mathcal{D}(0)}} \quad (1.9)$$

ou o intervalo $\mathcal{D}(0)$:

$$U_\eta^{\mathcal{D}(0)} = \mathcal{U}_\eta^{\Omega_\eta^{\mathcal{D}(0)}} + \mathcal{U}_\eta^{\Omega_{\eta'}^{\mathcal{E}(0)}}. \quad (1.10)$$

Mas como em $y_p = 0$ o intervalo $\mathcal{E}(0) = [0, 0]$ possui tamanho nulo, as parcelas dos *benefícios totais* que correspondem ao cálculo do benefício sobre esta região se anulam. Assim, em $y_p = 0$, a escolha passa a ser entre:

$$U_\eta^{\mathcal{E}(0)} = \mathcal{U}_\eta^{\Omega_{\eta'}^{\mathcal{D}(0)}} \quad (1.11)$$

e:

$$U_{\eta}^{\mathcal{D}(0)} = \mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta}^{\mathcal{D}(0)}}. \quad (1.12)$$

Como sabemos, $\mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta}^{\Gamma(y_p)}} \geq \mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta'}^{\Gamma(y_p)}}$. Em outras palavras, o valor da função benefício de um conselheiro calculado na sua região de máximo é sempre maior ou igual ao valor desta mesma função benefício calculada na região de máximo do conselheiro oposto. Com isso temos que $U_{\eta}^{\mathcal{D}(=0)} \geq U_{\eta}^{\mathcal{E}(0)}$ independente do conselheiro e, portanto, o lado escolhido nesta extremidade é sempre $\mathcal{D}(0)$.

Analogamente, em $y_p = 1$ o intervalo $\mathcal{D}(1) = [1, 1]$ tem tamanho nulo, de modo que as parcelas dos *benefícios totais* que correspondem ao cálculo do benefício sobre esta região se anulam e a escolha passa a ser entre:

$$U_{\eta}^{\mathcal{E}(1)} = \mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta}^{\mathcal{E}(1)}} \quad (1.13)$$

e:

$$U_{\eta}^{\mathcal{D}(1)} = \mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta'}^{\mathcal{E}(1)}} \quad (1.14)$$

e, como $\mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta}^{\mathcal{E}(1)}} \geq \mathcal{U}_{\eta}^{\Omega_{\eta'}^{\mathcal{E}(1)}}$, temos que, $U_{\eta}^{\mathcal{E}(1)} \geq U_{\eta}^{\mathcal{D}(1)}$ independente do conselheiro e, portanto, o lado escolhido nesta extremidade é sempre $\mathcal{E}(1)$.

A figura 1.1 ilustra, para uma partição $d = 7$, este procedimento. Para cada ponto, rotulado alternadamente como A ou B , as letras \mathcal{E} e \mathcal{D} indicam qual dos lados foi escolhido pelo respectivo conselheiro.

1.2.3 Determinação do ponto y^*

Como discutido, chamamos de ponto *Envy-free*, e denotamos por y_{EF} , um ponto do simplex em que os dois conselheiros escolhem intervalos opostos, em relação a y_{EF} , para vacinar. Sejam os intervalos $\Gamma(y_{EF}), \Gamma'(y_{EF}) \in \{\mathcal{E}(y_{EF}), \mathcal{D}(y_{EF})\}; \Gamma \neq$

Γ' e conselheiros $\eta, \eta' \in \{A, B; \eta \neq \eta'\}$, onde $\Gamma(y_{EF})$ é o intervalo escolhido pelo conselheiro η e $\Gamma'(y_{EF})$ é o lado escolhido pelo conselheiro η' , temos:

$$\begin{aligned} U_{\eta}^{\Gamma(y_{EF})} &\geq U_{\eta}^{\Gamma'(y_{EF})} \\ U_{\eta'}^{\Gamma'(y_{EF})} &\geq U_{\eta'}^{\Gamma(y_{EF})} \end{aligned} \quad (1.15)$$

Em outras palavras, no ponto *Envy-free*, se o conselheiro A escolhe o intervalo $\mathcal{E}(y_{EF})$, o conselheiro B escolhe o intervalo $\mathcal{D}(y_{EF})$, e vice versa.

Após a rotulação dos pontos do simplex e escolha entre \mathcal{E} e \mathcal{D} , existirá ao menos um par de pontos consecutivos, que denotamos por (y_L, y_R) , em que são escolhidos intervalos opostos. A existência de pelo menos um par de pontos (y_L, y_R) deste tipo, que denominamos *pares-candidato*, é garantida pelo teorema 1.3.2, apresentado na seção 1.3. Quanto maior o número de divisões do simplex d , mais próximos os pontos y_L e y_R , e, no limite $d \rightarrow 0$, temos:

$$\lim_{d \rightarrow 0} \frac{y_L + y_R}{2} = y_{EF} \quad (1.16)$$

Assim sendo, tomamos o ponto médio entre y_L e y_R , denotado por y^* , como uma aproximação ao ponto y_{EF} :

$$y_{EF} \approx y^* = \frac{y_L + y_R}{2}. \quad (1.17)$$

O Apêndice B apresenta uma análise numérica ilustrando a convergência desta aproximação conforme o aumento do parâmetro d .

O ponto y^* determina dois sub-intervalos disjuntos do simplex, à sua esquerda e à sua direita, denominados $\Omega^{\mathcal{E}(y^*)}$ e $\Omega^{\mathcal{D}(y^*)}$, que correspondem às regiões de máximo, com relação ao ponto y^* , do conselheiro que escolheu o lado $\mathcal{E}(y_L)$ em y_L e do conselheiro que escolheu o lado $\mathcal{D}(y_R)$ em y_R . Em outras palavras, $\Omega^{\mathcal{E}(y^*)} \subseteq \mathcal{E}(y^*)$ corresponde ao sub-intervalo de $\mathcal{E}(y^*)$ onde a função *benefício total* do conselheiro

que escolheu o intervalo $\mathcal{E}(y_L)$ assume valor máximo. Analogamente, $\Omega^{\mathcal{D}(y^*)} \subseteq \mathcal{D}(y^*)$ corresponde ao sub-intervalo de $\mathcal{D}(y^*)$ em que a função *benefício total* do conselheiro que escolheu o intervalo $\mathcal{D}(y_R)$ assume valor máximo. A união destes dois sub-intervalos corresponde aos indivíduos que receberão as V doses de vacina em t .

Para que toda a população seja vacinada, este procedimento é repetido até que todos os indivíduos sejam vacinados. O Capítulo 2 apresenta os detalhes do algoritmo implementado para simular computacionalmente a vacinação completa da população seguindo este procedimento.

1.3 Teorema dos Pares Candidatos

O teorema 1.3.2, apresentado nesta seção, é essencial para o modelo desenvolvido neste trabalho e se apoia em um importante resultado conhecido como Lema de Sperner [15]. Segue o enunciado do Lema de Sperner unidimensional:

Lema 1.3.1 (Lema de Sperner 1-D). *Seja o segmento de reta $\overline{(y_i, y_f)}$ subdividido em d segmentos delimitados pelos vértices $(y_i, y_1), (y_1, y_2), \dots, (y_{d-1}, y_f)$. Assuma que cada vértice receba um rótulo \mathcal{E} ou \mathcal{D} de acordo com as seguintes regras:*

- *Os vértices y_i e y_f recebem rótulos distintos*
- *Qualquer outro vértice recebe o rótulo, \mathcal{E} ou \mathcal{D}*

Então, existe um número ímpar de pares de pontos consecutivos que possuem rótulos distintos.

A demonstração do lema 1.3.1 unidimensional, assim como o enunciado e demonstração do caso geral n-dimensional, podem ser encontrados em [15].

Teorema 1.3.2. *Considere dois conselheiros, C_A e C_B , dotados de funções utilidade, \mathcal{U}_A e \mathcal{U}_B , que devem escolher uma fração da população de N indivíduos para receberem $V < N$ doses de vacina. O procedimento descrito nas seções 1.1 e 1.2 sempre levará à descoberta de um número ímpar de pares de pontos rotulados consecutivos em que:*

1. *Se um ponto possui o rótulo A , o outro possui o rótulo B , e vice versa*

2. Se em um ponto o lado escolhido é \mathcal{E} , no outro é \mathcal{D} , e vice versa

Denominamos estes pares de pares-candidato.

Demonstração. De acordo com o procedimento descrito na Seção 1.2, os pontos do 1-simplex definidos são rotulados alternadamente como A ou B , de modo que resta apenas demonstrar o item 2. Para isto, devemos lembrar que, como discutido, em y_0 o lado escolhido é \mathcal{D} , e em y_d o lado escolhido é sempre \mathcal{E} , independente do conselheiro. Nos demais pontos os rótulos, \mathcal{E} ou \mathcal{D} , serão decididos de acordo com o cálculo do benefício total descrito. Com estas condições, podemos utilizar o Lema de Sperner para afirmar que existe um número ímpar de pares de pontos consecutivos (y_L, y_R) que possuem rótulos \mathcal{E} e \mathcal{D} distintos. \square

Ao garantir a existência de ao menos um *par-candidato*, o teorema 1.3.2 implica a existência de ao menos um ponto y^* a cada iteração. Deste modo, a vacinação completa da população, através da repetição do procedimento descrito neste Capítulo para todos os lotes de vacina até $N(t) = 0$, é garantida. O Capítulo 2 a seguir apresenta uma descrição detalhada do modelo computacional desenvolvido para simular esta vacinação completa, e os resultados desta simulação são apresentados no Capítulo 3.

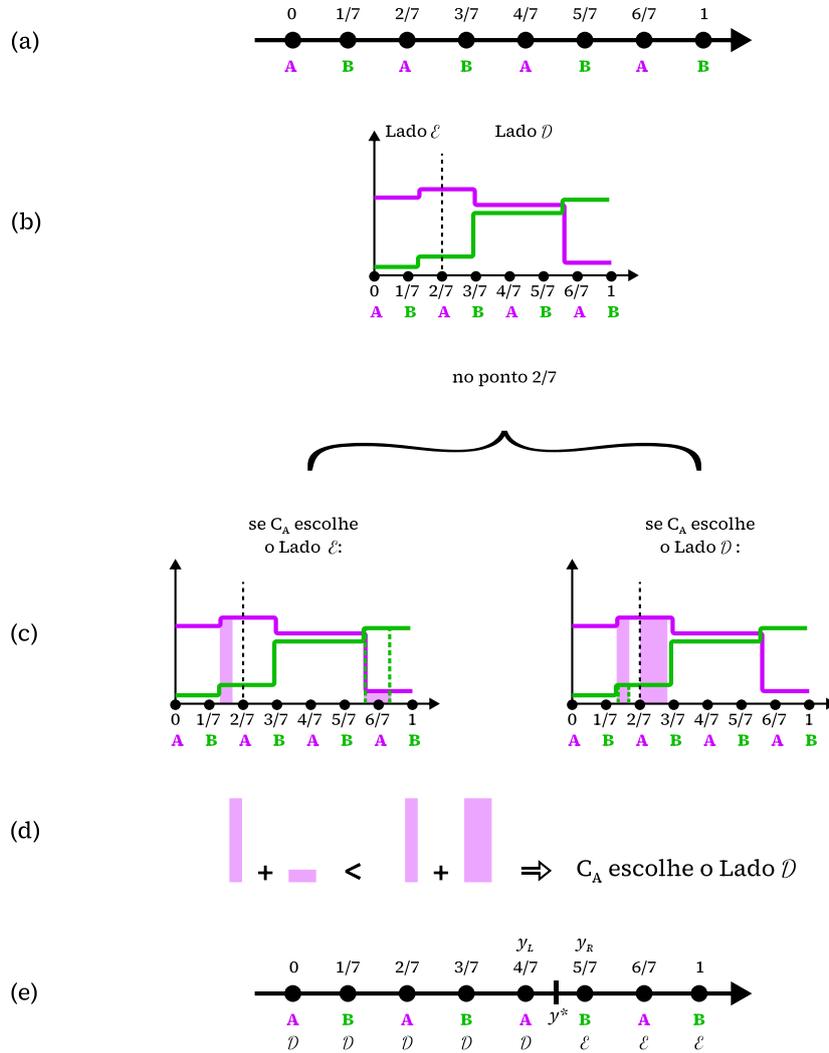


Figura 1.1: Exemplo ilustrativo, para o caso do ponto $y = 2/7$, mostrando a dinâmica de decisão que ocorre em cada um dos pontos rotulados. (a) Simplex rotulado alternadamente com rótulos A e B a partir de uma partição $d = 7$. (b) Funções densidade de utilidade ilustrativas para os conselheiros C_A e C_B . Em destaque, o ponto $y = 2/7$, rotulado como A, e os intervalos \mathbb{E} , à esquerda, e \mathbb{D} , à direita deste ponto. (c) À esquerda, o benefício que o conselheiro C_A obterá caso escolha o lado \mathbb{E} ; à direita, o benefício que o conselheiro C_A obterá caso escolha o lado \mathbb{D} . (d) Comparação do benefício total que o conselheiro C_A obterá caso escolha cada um dos lados \mathbb{E} ou \mathbb{D} . Como o benefício total referente à escolha do lado \mathbb{D} é maior, este é o lado escolhido neste caso. (e) Exemplo ilustrativo de um simplex em que, pada cada ponto, rotulado alternadamente com rótulos A e B a partir de uma partição $d = 7$, está indicado o lado escolhido pelo respectivo conselheiro. O ponto y^* aparece entre os pontos $y_L = 4/7$ e $y_R = 5/7$, em que conselheiros diferentes escolhem lados distintos para vacinar. Fonte: [20]

Capítulo 2

Simulação computacional

ESTA seção detalhamos a implementação do modelo computacional desenvolvido para simular a vacinação completa de uma população com lotes contendo V doses de vacina, disponibilizados a cada instante de tempo $t = nT$, $n = 1, 2, \dots$. A quantidade de indivíduos não vacinados em cada instante t é dada por $N(t)$, e a população total não vacinada no instante inicial é $N(0) > V$. Os intervalos de tempo entre a disponibilidade de cada lote são tomados como constantes e dados, por simplicidade, por $T = 1$. Como visto no Capítulo 1, os indivíduos são ordenados de acordo com idade, do mais jovem para o mais velho, e o intervalo compreendendo todos os indivíduos ordenados, $[0, N - 1]$, é mapeado no simplex definido pelo intervalo $[0, 1]$. Além disso, a população é dividida em grupos etários. Em todos os casos simulados aqui foram utilizados quatro grupos etários, denotados por I_k , onde $k = 1, 2, 3, 4$. Cada um destes grupos corresponde a um sub-intervalo de $[0, 1]$, denotado por $\Upsilon_k(t) = [y_k^-(t), y_k^+(t)] \subseteq [0, 1]$. Cada intervalo $\Upsilon_k(t)$ representa, assim, os indivíduos pertencentes ao grupo etário I_k que ainda não foram vacinados até o instante de tempo t . É importante notar que, embora os I_k não dependam do tempo, pois se referem a faixas de idade, o número de indivíduos não vacinados dentro de cada grupo etário relativo à população total se altera a cada instante.

Além da estratégia *Envy-free*, implementamos também simulações a partir de outras quatro estratégias de distribuição de vacinas, denominadas *Oldest-first*, *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit* e *Random Vaccination*. A implementação de cada uma destas estratégias é detalhada a seguir. Em todos os casos, assumi-

mos a existência de um par de funções densidade de utilidade $u_\eta(y)$, $\eta \in \{A, B\}$, representando diferentes prioridades de vacinação para os indivíduos não vacinados de cada um dos grupo etários I_k , de acordo com os conselheiros C_A e C_B .

As dinâmicas de vacinação determinadas por cada uma das estratégias seguem, a cada instante de tempo t , as mesmas três etapas: Decisão, Remoção e Mapeamento. Na etapa de Decisão, determinamos os indivíduos de cada grupo etário a serem vacinados. O conjunto de todos os indivíduos vacinados em um dado instante de tempo corresponde ao intervalo $\Lambda(t) \subseteq [0, 1] \subset \mathbb{R}$ cujo tamanho é $v(t) = V/N(t)$. Na etapa de Remoção, removemos os indivíduos vacinados de cada grupo etário. A população não vacinada passa a ser, então:

$$N(t+1) = N(t) - V \quad (2.1)$$

Na etapa de Mapeamento, remapeamos a população restante (não vacinada) $N(t)$ em um novo simplex $[0, 1]$. Este mapeamento é feito para cada intervalo $\Upsilon_k(t)$ separadamente. Ao fim desta etapa, um novo par de funções densidade de utilidade $u_\eta(y)$, $\eta \in \{A, B\}$, é construído. O novo simplex criado, assim como as novas funções utilidade, são utilizados na iteração seguinte.

A seguir detalhamos cada uma destas etapas, que estão esquematizadas na figura 2.1.

~ ~ ~

Figura 2.1: Visão esquemática das etapas envolvidas em cada instante t para a estratégia *Envy-free*: (1) Um ponto y^* é determinado; (2) Os intervalos λ_i correspondentes aos indivíduos que serão vacinados são removidos do simplex; (3) As regiões restantes do simplex são remapeadas em um novo intervalo $[0, 1]$, a partir do fator de escala r , formando assim o novo simplex que será utilizado em $t+1$. Fonte: [20]

2.1 Decisão

O procedimento utilizado nesta etapa para escolher o intervalo de vacinação $\Lambda(t)$ é a principal característica que distingue cada uma das estratégias.

No caso da estratégia *Envy-free*, seguimos os passos apresentados no Capítulo 1 para rotular o simplex e, a partir das equações (1.5 - 1.8), determinar o intervalo escolhido por cada conselheiro em cada ponto rotulado. Os *pares-candidato* (y_L, y_R) são determinados por inspeção, e os pontos y^* são dados pela média entre cada um destes pares. Caso exista mais de um ponto y^* , selecionamos o que corresponde à menor diferença entre as utilidades totais de ambos conselheiros. Em caso de empate neste quesito, selecionamos o que maximiza o incremento no benefício. Após esta etapa, um novo empate é resolvido através de um sorteio.

Uma vez determinado y^* , nós computamos então o conjunto de intervalos disjuntos denotados por $\lambda^{\mathcal{E}(y^*)}(t) = \{\lambda_1^{\mathcal{E}(y^*)}, \lambda_2^{\mathcal{E}(y^*)}, \dots\}$, de tamanho total $V_{\mathcal{E}(y^*)}/N(t)$, em que a função densidade de utilidade do conselheiro que escolheu o intervalo $\mathcal{E}(y^*)$ assume valor máximo; e o conjunto de intervalos disjuntos denotados por $\lambda^{\mathcal{D}(y^*)}(t) = \{\lambda_1^{\mathcal{D}(y^*)}, \lambda_2^{\mathcal{D}(y^*)}, \dots\}$, de tamanho $V_{\mathcal{D}(y^*)}/N(t)$ em que a função densidade de utilidade do conselheiro que escolheu o intervalo $\mathcal{D}(y^*)$ assume valor máximo. O intervalo de vacinação $\Lambda_{EF}(t)$ é dado, assim, pela união:

$$\Lambda_{EF}(t) = \left(\bigcup_{i=1} \lambda_i^{\mathcal{E}(y^*)}(t) \right) \cup \left(\bigcup_{j=1} \lambda_j^{\mathcal{D}(y^*)}(t) \right). \quad (2.2)$$

Para a estratégia *Oldest-first*, o grupo de indivíduos a serem vacinados a cada instante é determinado diretamente pelo intervalo $\Lambda_{OF}(t) = [1 - v(t), 1]$, onde $v(t) = \frac{V}{N(t)}$. Isto corresponde a vacinar prioritariamente os indivíduos com maior idade na população.

No caso da estratégia *Maximize-benefit*, computamos o conjunto de intervalos disjuntos $\lambda^{max}(t) = \{\lambda_1^{max}, \lambda_2^{max}, \dots\}$, cuja união possui tamanho $v(t)$, em que o benefício a cada instante de tempo t (eq. 1.2) possui valor máximo. Para isto, dividimos o intervalo $[0, 1]$ em κ sub-intervalos, cada um com tamanho $1/\kappa$, e calculamos o valor da soma das duas funções densidade de utilidade no ponto médio de cada

sub-intervalo. Na sequência, estes intervalos são ordenados em ordem decrescente e tomamos os primeiros $[v(t)\kappa]$, onde a notação $[z]$ representa a parte inteira de $z \in \mathcal{R}$. Caso $v(t)\kappa$ não seja inteiro, tomamos também a fração $v(t)\kappa - [v(t)\kappa]$ do $([v(t)\kappa] + 1)$ -ésimo intervalo. O conjunto destes intervalos consiste no $\lambda^{max}(t)$ e o intervalo de vacinação neste caso é dado por $\Lambda_{MaxB}(t) = \bigcup_{m=1} \lambda_m^{max}(t)$.

Para a estratégia *Minimize-benefit*, nós buscamos o conjunto de intervalos disjuntos cuja união possui tamanho $v(t)$, em que o benefício a cada instante de tempo t (eq. 1.2) possui valor mínimo. Este conjunto de intervalos é denotado por $\lambda^{min}(t) = \{\lambda_1^{min}, \lambda_2^{min}, \dots\}$. O procedimento numérico seguido neste caso é completamente análogo ao seguido para a estratégia *Maximize-benefit* com a diferença de que a ordenação dos intervalos é feita em ordem crescente. O intervalo de vacinação neste caso é dado por $\Lambda_{MinB}(t) = \bigcup_{n=1} \lambda_n^{min}(t)$.

A vacinação aleatória *Random Vaccination*, é realizada a partir do sorteio de um número aleatório $\theta_i(t) \in [0, 1 - v(t)]$. O intervalo de vacinação neste caso é dado por $\Lambda_{RV} = [\theta_i(t), \theta_f(t)]$, onde $\theta_f(t) = \theta_i(t) + v(t)$.

Todos os $\Lambda(t)$, independente da estratégia utilizada, são compostos da união de $L(t) \in \mathbb{N}^+$ intervalos disjuntos. No caso dos intervalos Λ_{EF} , Λ_{MaxB} e Λ_{MinB} , $L(t) \geq 1$, e no caso dos Λ_{OF} e Λ_{RV} , $L(t) = 1$.

2.2 Remoção

Na etapa de Remoção subtraímos de cada $\Upsilon_k(t)$, o subintervalo $\Upsilon_k(t) \cap \Lambda(t)$, correspondente aos indivíduos do grupo etário I_k que foram vacinados naquele instante de tempo:

$$s_k(t) = \Upsilon_k(t) - (\Upsilon_k(t) \cap \Lambda(t)) \quad (2.3)$$

Os casos em que $\Upsilon_k(t) \cap \Lambda(t) = \Upsilon_k(t)$ representam a vacinação completa do grupo etário I_k , de modo que $s_k(t) = \emptyset$. Por outro lado, quando $\Upsilon_k(t) \cap \Lambda(t) = \emptyset$, nenhum indivíduo do grupo etário I_k é vacinado no instante de tempo t , e temos

assim $s_k(t) = \Upsilon_k(t)$.

Após esta etapa, precisamos construir novos intervalos $\Upsilon_k(t+1)$ cuja união definirá o simplex $[0, 1]$ a ser utilizado na iteração seguinte. Isto será realizado na etapa de Mapeamento.

2.3 Mapeamento

Nesta etapa, cada $s_k(t) = [s_k^-, s_k^+]$ é mapeado em um intervalo $\Upsilon_k(t+1) = [y_k^-(t+1), y_k^+(t+1)]$ através de um fator de escala. A união de todos os $\Upsilon_k(t+1)$ define o simplex $[0, 1]$, que será utilizado em $t+1$:

$$\bigcup_k \Upsilon_k(t+1) = [0, 1] \quad (2.4)$$

O fator de escala utilizado para remapear os $s_k(t)$ é dado por:

$$r(t; t+1) = \frac{N(t)}{N(t+1)} \quad (2.5)$$

E os $\Upsilon_k(t+1)$ são calculados a partir dos $s_k(t)$ e $r(t; t+1)$ como:

$$\Upsilon_k(t+1) = \begin{cases} [0, \Delta s_1(t)r(t; t+1)], & k = 1 \\ [y_{k-1}^+(t+1), y_{k-1}^+(t+1) + \Delta s_k(t)r(t; t+1)], & k > 1 \end{cases} \quad (2.6)$$

Onde

$$\Delta s_k(t) = \begin{cases} s_k^+(t) - s_k^-(t), & s_k(t) \neq \emptyset \\ 0, & s_k(t) = \emptyset \end{cases} \quad (2.7)$$

Ao fim deste processo, um novo par de funções utilidade é computado, a partir do procedimento descrito no Apêndice A.

É importante ressaltar que o intervalo de vacinação $\Lambda(t)$, independente da es-

tratégia utilizada, sempre possui tamanho $v(t) = V/N(t) \leq 1$, e $N(t+1) < N(t)$, de modo que $v(t+1) > v(t)$, para todo t .

Na última iteração t_F , entretanto, a etapa de Decisão descrita acima é dispensável pois $N(t = t_F) \leq V$, ou seja, $v(t = t_F) = 1$, de modo que temos $\Lambda(t = t_F) = [0, 1]$. As etapas de Remoção e Mapeamento também não são executadas na última iteração.

Capítulo 3

Estudo numérico da dinâmica de vacinação

O modelo computacional detalhado no Capítulo 2 nos possibilita simular a dinâmica de vacinação de uma população qualquer a partir da sua distribuição etária. Para fins de comparação, também desenvolvemos simulações computacionais de outras estratégias, a que nos referimos como *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit* e *Oldest-first*, além de um processo de vacinação aleatória, *Random Vaccination*. Os detalhes de implementação de cada uma destas estratégias podem ser encontrados no Capítulo 2. A dinâmica de vacinação foi simulada a partir das distribuições etárias de 236 países distintos [24].

Todas as simulações foram realizadas considerando os mesmos valores para a população inicial $N(t = 0) = 10^4$, uma quantidade constante de doses de vacina a cada iteração $V = 10^2$, e número de partições do simplex $d = 10^2$. A escolha dos valores $N(t = 0)$ e V é arbitrária com a única restrição de que $N(t = 0) > V$. Já o valor de d foi escolhido de modo a garantir a convergência do resultado, como discutido no Apêndice B.

Para a construção das funções densidade de utilidade $u_\eta(y)$ de cada conselheiro, a população é dividida em quatro grupos etários $I_k, k = 1, 2, 3, 4$, de acordo com a Tabela 3.1.

A partir desta divisão, atribuímos valores distintos a cada grupo etário representando a priorização de cada um quanto à vacinação determinada por cada con-

| I_k | Faixa etária |
|-------|-----------------|
| I_1 | 0 a 14 anos |
| I_2 | 15 a 24 anos |
| I_3 | 25 a 64 anos |
| I_4 | 65 anos ou mais |

Tabela 3.1: Faixas etárias compreendidas em cada grupo I_k

selheiro. Para cada país e estratégia foram simulados quatro cenários diferentes, representando quatro prioridades distintas. Cada priorização consiste em um grupo de valores diferentes para cada faixa etária de acordo com cada conselheiro. Em todos os cenários, o conselheiro C_A sempre atribui maior prioridade à vacinação dos indivíduos entre 15 e 24 anos, considerando que este grupo é o que mais contribui com a transmissão do vírus, seguido dos indivíduos entre 0 e 14 anos, 25 e 64 anos e, por último, 65 anos ou mais. Analogamente, em todos os cenários o conselheiro C_B sempre atribui maior prioridade à vacinação dos indivíduos com 65 anos ou mais, considerando que este grupo possui maior propensão a desenvolver sintomas graves, seguidos dos indivíduos entre 25 e 64 anos, 15 e 24 anos e, por último, 0 a 14 anos. A diferença entre cada cenário não é, portanto, qual faixa etária é priorizada por cada conselheiro, mas sim, o peso dado a cada prioridade. Os valores atribuídos inicialmente (antes da normalização) para cada faixa etária estão na Tabela 3.2. Nela, podemos ver que no cenário (1) *Padrão* cada conselheiro atribui os mesmos valores para os respectivos grupos mais prioritários, para o segundo grupo mais prioritário, etc, até o menos prioritário. Já no cenário (2) *Sintomatologia*, o peso que o conselheiro C_B atribui ao seu grupo mais prioritário (65 anos ou mais) é maior do que o peso que o conselheiro C_A atribui ao seu grupo mais prioritário (15 e 24 anos). O cenário (3) *Transmissibilidade* é análogo ao (2) mas, desta vez, o grupo mais prioritário do conselheiro C_A que possui valor maior do que o grupo mais prioritário do C_B . Por último, o cenário (4) *Concentrado* é análogo ao (1), mas aqui a diferença entre os grupos com maior prioridade e com menor prioridade é maior.

Quanto maior a diferença entre os valores atribuídos a grupos etários distintos, maior o impacto da sua priorização na escolha do ponto *Envy-free*. Isto fica claro quando consideramos o limite em que todos os grupos tem o mesmo valor na visão de um dos conselheiros. Neste caso, toda a dinâmica de vacinação será determinada

| | | 0 a 14 anos | 15 a 24 anos | 25 a 64 anos | 65 anos ou mais |
|-------------------------------|-------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| (1) <i>Padrão</i> | C_A | 12 | 16 | 4 | 1 |
| | C_B | 1 | 4 | 12 | 16 |
| (2) <i>Sintomatologia</i> | C_A | 12 | 16 | 4 | 1 |
| | C_B | 1 | 2 | 7 | 23 |
| (3) <i>Transmissibilidade</i> | C_A | 7 | 23 | 2 | 1 |
| | C_B | 1 | 4 | 12 | 16 |
| (4) <i>Concentrado</i> | C_A | 7 | 23 | 2 | 1 |
| | C_B | 1 | 2 | 7 | 23 |

Tabela 3.2: Valores utilizados para cada grupo etário em cada um dos quatro cenários simulados.

pela densidade de utility do outro conselheiro.

A escolha de valores apresentada aqui é arbitrária e tem o objetivo de possibilitar um estudo do comportamento do modelo desenvolvido diante de diferentes cenários. A figura (3.1) mostra quatro pares de densidades de utilidade construídas a partir da distribuição etária dos Estados Unidos, tomada como exemplo, contemplando os quatro cenários apresentados.

3.1 Dinâmica temporal do benefício por iteração

A cada instante de tempo t podemos calcular o benefício referente aos conselheiros C_A e C_B a partir da equação (1.2), onde a região de integração $\omega(t)$, que corresponde ao indivíduos vacinados naquele instante, é determinada pela dinâmica de cada estratégia. Deste modo, o incremento no benefício médio obtido em t pode ser escrito como:

$$\mathcal{U}(t) = \frac{1}{2} \left(\mathcal{U}_A^{\omega(t)} + \mathcal{U}_B^{\omega(t)} \right) \quad (3.1)$$

onde $\omega(t) \in \{\omega_{EF}(t), \omega_{Oldest}(t), \omega_{Max}(t), \omega_{Min}(t), \omega_{Rand}(t)\}$ se refere à região de integração determinada por cada um das estratégias de vacinação *Envy-free*, *Oldest-first*, *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit* e *Random Vaccination*, respectivamente.

No caso *Envy Free*, $\omega_{EF}(t)$ é determinado pela escolha do ponto $y^*(t)$ e das

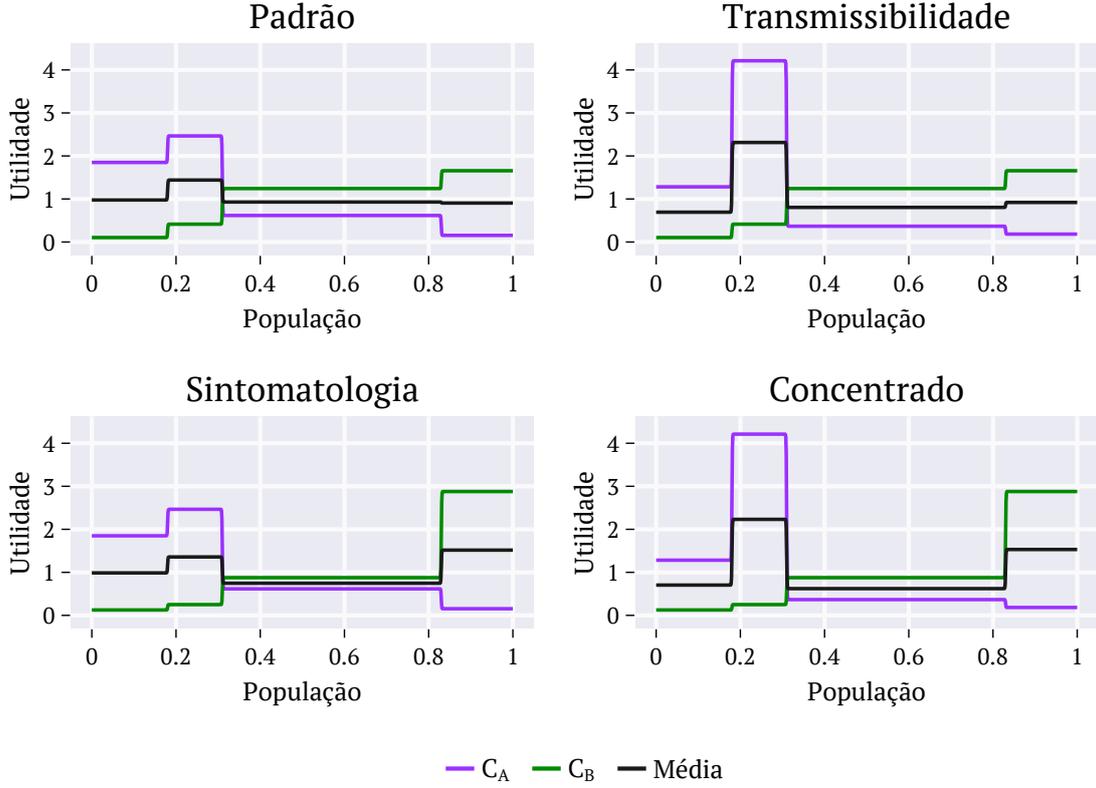


Figura 3.1: Exemplo ilustrativo. Funções densidade de utilidade para os conselheiros C_A (roxo) e C_B (verde) para as quatro combinações propostas: (1) *Padrão*, (2) *Sintomatologia*, (3) *Transmissibilidade* e (4) *Concentrada*. Nos quatro exemplos foi utilizada a distribuição etária dos E.U.A.. Fonte: [20]

regiões de máximo de cada um dos conselheiros, $\Omega_{\eta}^{\mathcal{E}(y^*)}(t)$ e $\Omega_{\eta'}^{\mathcal{D}(y^*)}(t)$, onde $\eta, \eta' \in \{A, B \text{ t.q. } \eta \neq \eta'\}$. A região de integração neste caso é

$$\omega(t)_{EF} = \begin{cases} \Omega_A^{\mathcal{E}(y^*)}(t) \cup \Omega_B^{\mathcal{D}(y^*)}(t), & \text{se A escolhe } \mathcal{E}(y^*) \text{ e B escolhe } \mathcal{D}(y^*) \\ \Omega_A^{\mathcal{D}(y^*)}(t) \cup \Omega_B^{\mathcal{E}(y^*)}(t), & \text{se A escolhe } \mathcal{D}(y^*) \text{ e B escolhe } \mathcal{E}(y^*) \end{cases} \quad (3.2)$$

Como já foi discutido, embora cada conselheiro escolha um lado, ambos recebem o benefício referente a todos os indivíduos que forem vacinados, de modo que a região de integração $\omega_{EF}(t)$ é única.

Para a estratégia *Oldest-first*, é vacinada, a cada instante t , a parcela mais idosa dentre os indivíduos ainda não vacinados até aquele instante. Deste modo, a região de integração corresponde ao intervalo:

$$\omega_{Oldest}(t) = [(1 - v(t)), 1] \quad (3.3)$$

Onde $v(t) = \frac{V}{N(t)}$.

No caso das estratégias *Maximize-benefit* e *Minimize-benefit*, a região de integração é escolhida de modo a maximizar ou minimizar (respectivamente) o incremento no benefício dado pela equação (3.1). Assim temos:

$$\begin{aligned} \omega_{Max}(t) &\Rightarrow \frac{1}{2} \left(\mathcal{U}_A^{\omega_{Max}(t)} + \mathcal{U}_B^{\omega_{Max}(t)} \right) = \max(\mathcal{U}(t)) \\ \omega_{Min}(t) &\Rightarrow \frac{1}{2} \left(\mathcal{U}_A^{\omega_{Min}(t)} + \mathcal{U}_B^{\omega_{Min}(t)} \right) = \min(\mathcal{U}(t)) \end{aligned} \quad (3.4)$$

A estratégia *Minimize-benefit* não possui aplicação prática neste contexto, mas será utilizada em algumas análises comparativas como limite inferior para o benefício médio obtido a cada iteração.

Para a vacinação aleatória, a região de vacinação é tal que, dado um número $x_{rand} \in [0, (1 - v(t))] \subset \mathbb{R}$ sorteado aleatoriamente, a região de vacinação é dada pelo intervalo:

$$\omega_{Rand} = [x_{rand}, x_{rand} + v(t)] \quad (3.5)$$

Onde $v(t) = \frac{V}{N(t)}$.

A figura 3.2 ilustra a evolução temporal dos benefícios $\mathcal{U}_A^{\omega(t)}$ e $\mathcal{U}_B^{\omega(t)}$ e do benefício médio $\mathcal{U}(t)$ para as estratégias *Random Vaccination*, *Maximize Benefit*, *Oldest-first* e *Envy Free* a partir da distribuição etária dos Estados Unidos e do par de funções densidade utilidade (1) *Padrão* (Tabela 3.2 e Figura 3.1). Nela podemos acompanhar o benefício adquirido a cada instante de tempo, correspondente a cada conselheiro, seguindo cada uma das estratégias. É possível verificar que, no caso da estratégia *Envy-free*, os benefícios correspondentes a cada um dos conselheiros se mantêm próximos durante todo o tempo, até o fim da vacinação. Este resultado

sugere que, ao seguir esta estratégia, a cada iteração as priorizações de ambos os conselheiros estão sendo balanceadas. O mesmo não é verdade para as outras estratégias. Tanto a *Maximize-benefit* quanto a *Oldest-first* apresentam uma grande disparidade entre os benefícios obtidos pelos conselheiros durante toda a vacinação, com longos períodos seguidos em que a priorização de um dos conselheiros foi muito mais atendida do que a de outro. Embora a *Random Vaccination* também tenha apresentado grande disparidade entre os benefícios obtidos por cada conselheiro durante toda a vacinação, vemos uma grande oscilação entre qual dos dois conselheiros foi mais atendido a cada iteração.

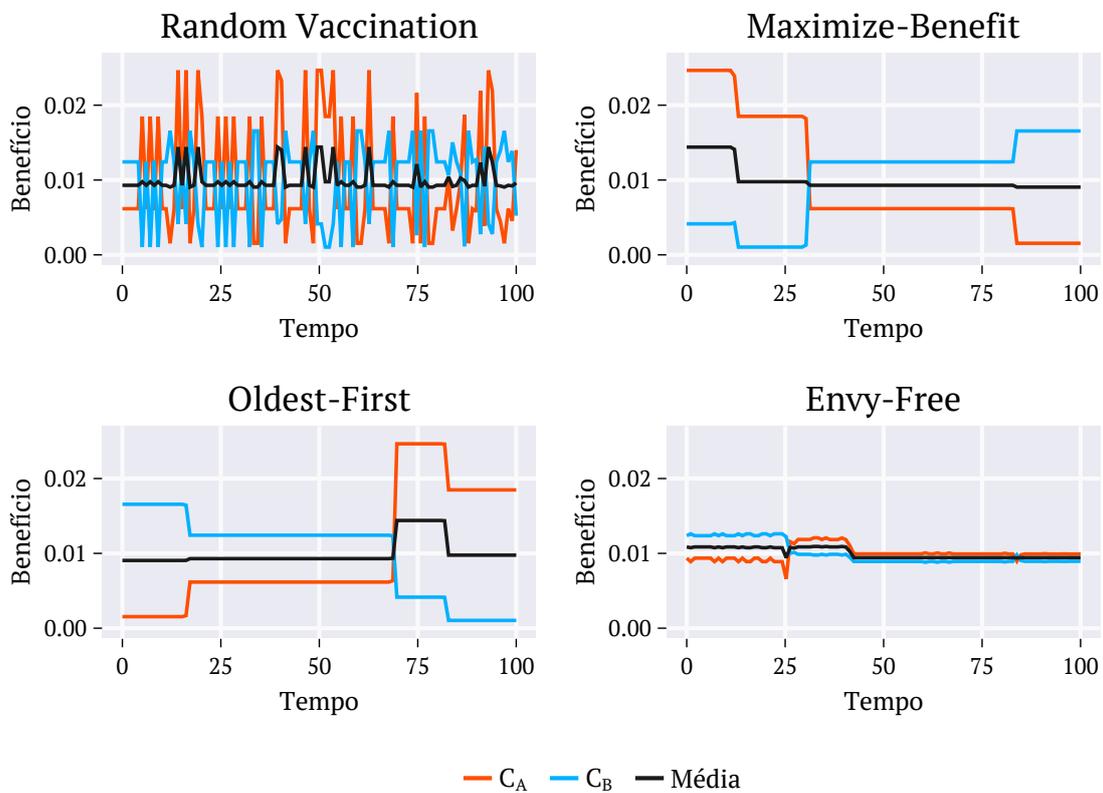


Figura 3.2: Série temporal do benefício adquirido por cada conselheiro (eq. 1.2), C_A (laranja) e C_B (azul), a partir das simulações das estratégias: Random Vaccination; Maximize-benefit; Oldest-first; Envy-free. Em todos os casos foram utilizadas as funções densidade de utilidade definidas como "Padrão" (Fig. 3.1) e distribuição etária dos E.U.A.. Fonte: [20]

A média temporal da diferença entre os benefícios obtidos a cada iteração pelos conselheiros C_A e C_B é dada por:

$$\overline{\Delta \mathcal{U}} \equiv \frac{1}{\tau} \sum_{t=0}^{\tau} \left| \mathcal{U}_A^{\omega(t)} - \mathcal{U}_B^{\omega(t)} \right| \quad (3.6)$$

Onde a somatória é realizada sobre todos as τ iterações.

A figura 3.3 apresenta o cálculo da média temporal dada pela equação (3.6) a partir das distribuições etárias dos países indicados e do par de funções densidade de utilidade (1) *Padrão*. Podemos ver que $\overline{\Delta \mathcal{U}}$ se aproxima de zero para a estratégia *Envy-free* em todos os casos, diferente do que ocorre com as outras estratégias.

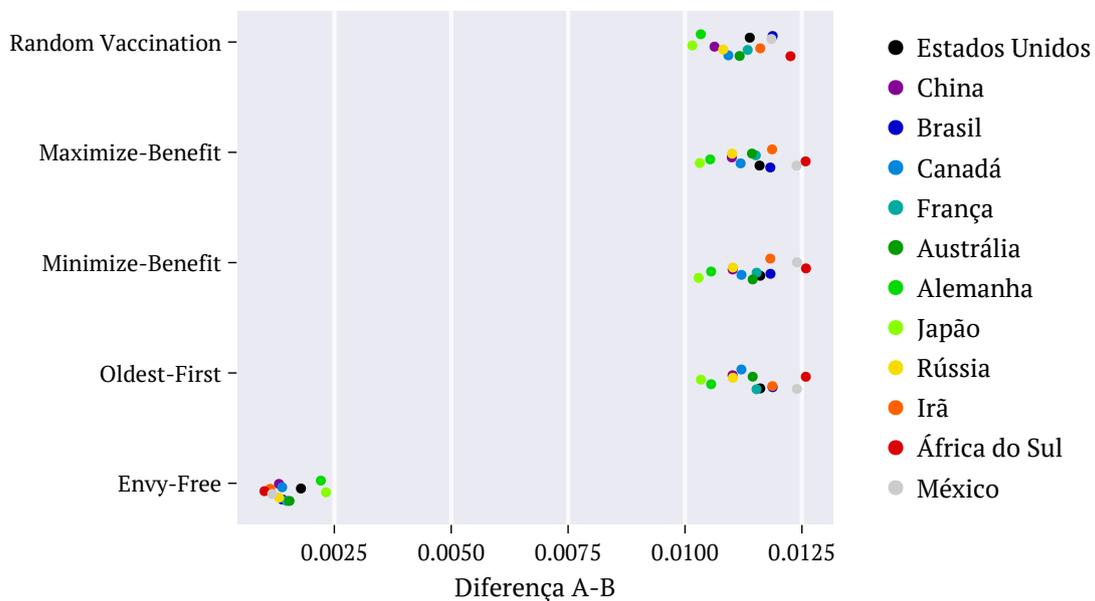


Figura 3.3: Média temporal das diferenças (valor absoluto) entre os benefícios correspondentes a cada um dos dois conselheiros (eq. 3.6) seguindo cada uma das estratégias e densidades populacionais de doze diferentes países listados. Em todos os casos foram utilizadas as funções densidade de utilidade definidas como "Padrão". Fonte: [20]

A média temporal do benefício por iteração $\mathcal{U}(t)$, pode ser calculada como:

$$\begin{aligned}
 \bar{u} &= \frac{1}{\tau} \sum_{t=0}^{\tau} \mathcal{U}(t) \\
 &= \frac{1}{\tau} \sum_{t=0}^{\tau} \frac{1}{2} \left(\mathcal{U}_A^{\omega(t)} + \mathcal{U}_B^{\omega(t)} \right) \\
 &= \frac{1}{\tau} \frac{1}{2} \left(\sum_{t=0}^{\tau} \mathcal{U}_A^{\omega(t)} + \sum_{t=0}^{\tau} \mathcal{U}_B^{\omega(t)} \right) \\
 &= \frac{1}{\tau}.
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Como esperado, este resultado não depende da estratégia utilizada, já que a soma do benefício total obtido por cada conselheiro ao final do processo de vacinação é sempre 1, para todas as estratégias. Na próxima sessão, veremos que o mesmo não é verdade para a média temporal do benefício cumulativo.

3.2 Dinâmica temporal do benefício cumulativo

Como consequência da normalização das funções densidade de utilidade, a soma cumulativa do benefício obtido por cada um dos conselheiros, para qualquer estratégia, sempre será igual a um. Apesar disso, o modo como este benefício cumulativo evolui no tempo pode variar consideravelmente. A capacidade de obter os valores mais altos de benefício nas iterações iniciais, deixando os valores mais baixos para as últimas iterações, é uma característica relevante em uma estratégia de vacinação, pois receber benefício mais cedo pode resultar em uma menor transmissão ou menor número de mortes. O benefício cumulativo a cada iteração, $\Phi_{\eta}(t)$, pode ser calculado como:

$$\Phi_{\eta}(t) = \sum_{t'=0}^t \mathcal{U}_{\eta}^{\omega(t')} \tag{3.8}$$

onde $\eta \in \{A, B\}$, e a média entre os benefícios cumulativos de cada um dos conselheiros a cada iteração $\Phi(t)$ é dado por:

$$\Phi(t) = \frac{1}{2} (\Phi_A(t) + \Phi_B(t)) \quad (3.9)$$

A figura 3.4 ilustra a evolução temporal dos benefícios cumulativos $\Phi_A(t)$ e $\Phi_B(t)$, assim como o benefício cumulativo médio $\Phi(t)$, para as estratégias *Random Vaccination*, *Maximize Benefit*, *Oldest-first* e *Envy Free* a partir da distribuição etária dos Estados Unidos e do par de funções densidade de utilidade (1) *Padrão*. No caso da estratégia *Envy-free*, os benefícios acumulados a cada instante de tempo devido a cada um dos conselheiros se mantém próximos durante toda a vacinação, em comparação com os benefícios acumulados das estratégias *Maximize-benefit* e *Oldest-first*. A *Random Vaccination*, embora não seja efetiva para criar um balanço entre os benefícios a cada instante de tempo, como vimos anteriormente, apresentou um equilíbrio entre os benefícios cumulativos próximo ao obtido através da estratégia *Envy-free*.

Uma medida do balanço entre benefícios cumulativos obtidos a cada instante de tempo por cada conselheiro (eq. 3.8) pode ser calculada através da média temporal, $\overline{\Delta\Phi}$:

$$\overline{\Delta\Phi} = \frac{1}{\tau} \sum_{t=0}^{\tau} |\Phi_A(t) - \Phi_B(t)| \quad (3.10)$$

onde a somatória é realizada sobre todos as τ iterações.

A figura 3.5 apresenta a média temporal dada pela equação (3.10) para as estratégias *Random Vaccination*, *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit*, *Oldest-first* e *Envy-free* a partir das das distribuições etárias dos doze países indicados e do par de funções densidade de utilidade (1) *Padrão*.

Os resultados que estão apresentados na Figura 3.5 podem ser compreendidos a partir da interpretação dos benefícios cumulativos apresentados na Figura 3.4 como a evolução temporal da posição de duas partículas no espaço de benefícios de cada um dos conselheiros, indo da posição 0 até 1. De acordo com esta interpretação, valores altos para a média temporal apresentada na Figura 3.5 representam uma situação em

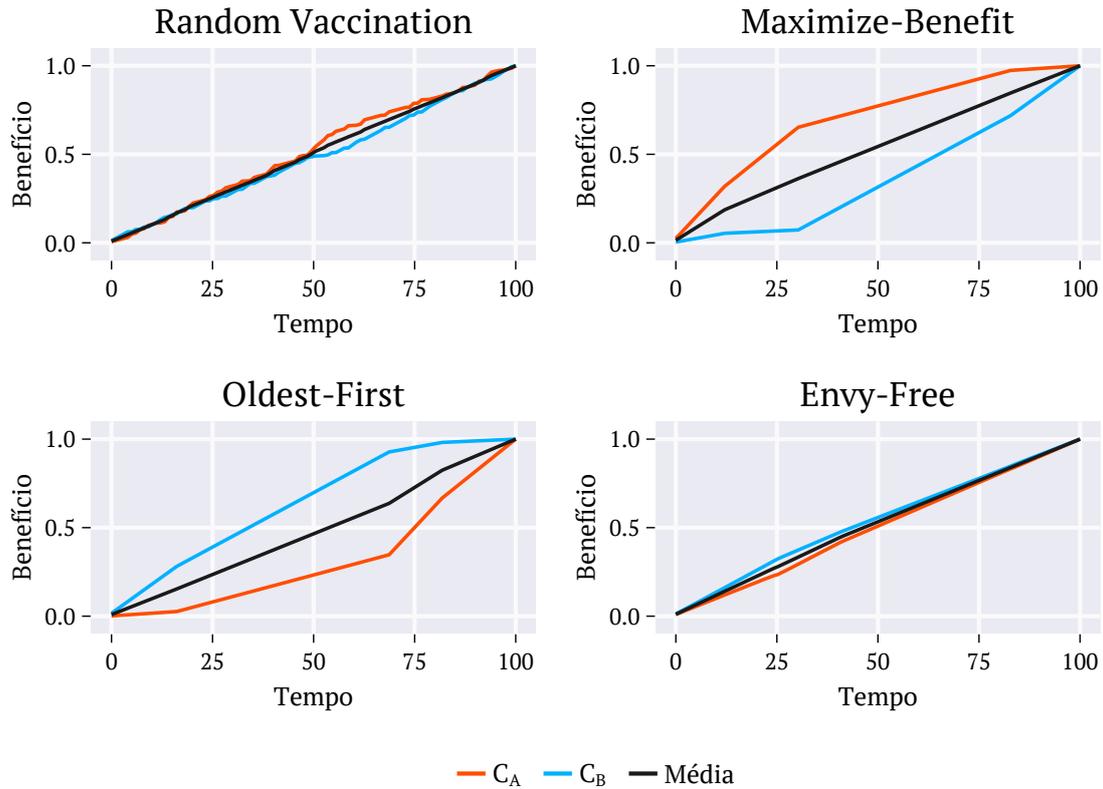


Figura 3.4: Série temporal do benefício cumulativo adquirido por cada conselheiro (eq. 3.8), C_A (laranja) e C_B (azul), a partir da simulações das estratégias: Random Vaccination; Maximize-benefit; Oldest-first; Envy-free. Em todos os casos foram utilizadas as funções densidade de utilidade definidas como "Padrão" (Fig. 3.1) e distribuição etária dos E.U.A.. Fonte: [20]

que uma das partículas chega próximo de 1 consideravelmente mais rápido do que a outra. Em outras palavras, neste caso os benefícios adquiridos por cada conselheiro ficam descompassados por um grande período de tempo (se encontrando apenas no final). Este é o caso das estratégias *Maximize-benefit* e *Oldest-first*. Por outro lado, no caso da estratégia *Envy-free* as duas partículas se mantêm próximas durante todo o tempo. Isso indica que, além de promover um balanço entre os benefícios adquiridos a cada instante de tempo, esta estratégia também promove um balanço na taxa instantânea com que isso ocorre.

Este resultado é importante pois, em um contexto real, o intervalo entre lotes consecutivos de vacina pode ser longo, especialmente durante o estágio inicial da vacinação. Deste modo, o efeito da distância entre os benefícios cumulativos causado

pelas outras estratégias pode ter consequências graves para a população.

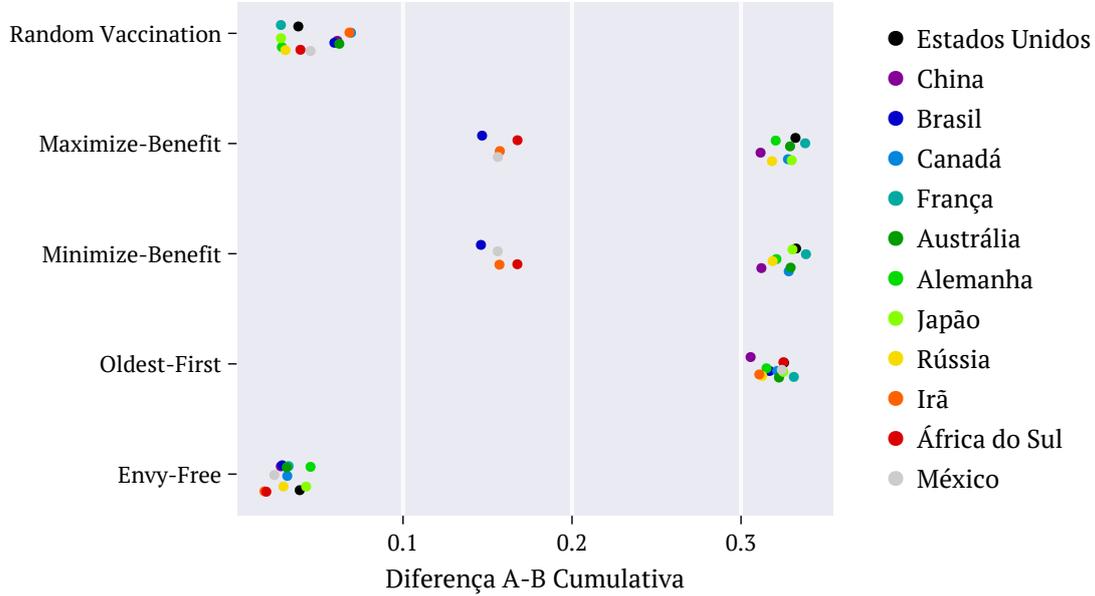


Figura 3.5: Média temporal das diferenças (valor absoluto) entre os benefícios cumulativos correspondentes a cada um dos conselheiros (eq. 3.10) seguindo cada uma das estratégias e densidades populacionais de doze diferentes países listados. Em todos os casos foram utilizadas as funções densidade de utilidade definidas como "Padrão". Fonte: [20]

Podemos também calcular a média temporal do benefício cumulativo médio por iteração (eq. 3.9):

$$\bar{\Phi} = \frac{1}{\tau} \sum_{t=0}^{\tau} \Phi(t) \quad (3.11)$$

onde a somatória é realizada sobre todas as τ iterações. Seguindo a interpretação cinemática, este valor corresponde à média temporal do centro de massa de duas partículas para as diferentes estratégias e países considerados, cuja trajetória é ilustrada pela linha preta da Figura 3.4. Diferente da média temporal do benefício não cumulativo, dado pela eq. 3.7, este valor depende diretamente de cada estratégia de vacinação utilizada.

A figura 3.6 apresenta a média temporal dada pela equação (3.11) para as estratégias *Random Vaccination*, *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit*, *Oldest-first* e

Envy-free a partir das distribuições etárias dos doze países indicados e do par de funções densidade de utilidade (1) Padrão.

Por construção, a estratégia *Maximize-benefit* possui o maior valor de benefício cumulativo médio. Analogamente, por construção, a *Minimize-benefit* possui o menor valor, o que faz com que esta estratégia, embora sem aplicação prática, forneça um limite inferior e possibilite uma comparação entre as estratégias. Vemos que a estratégia *Envy-free* possui médias temporais do benefício cumulativo próximas às da *Maximize-benefit* e, em particular, para os países considerados, possui valores maiores do que as *Oldest-first* e *Random Vaccination*. Vemos também que a eficiência da estratégia *Oldest-first* em acumular benefício é altamente dependente da distribuição etária de cada país.

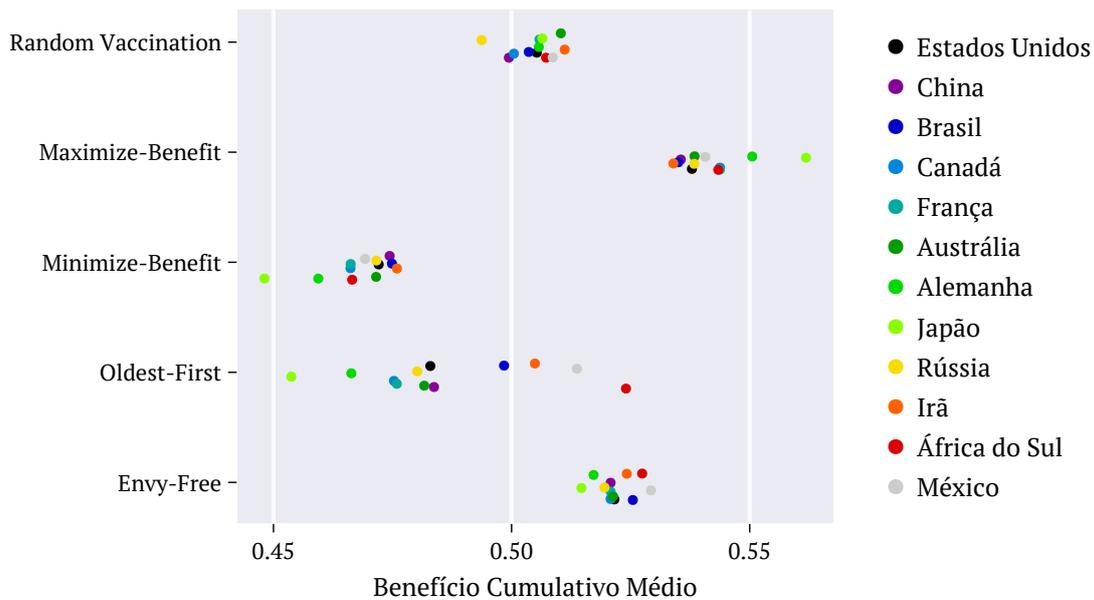


Figura 3.6: Média temporal do benefício cumulativo médio correspondentes a cada um dos conselheiros (eq. 3.11) seguindo cada uma das estratégias e densidades populacionais de doze diferentes países listados. Em todos os casos foram utilizadas as funções densidade de utilidade definidas como "Padrão". Fonte: [20]

3.3 Análise comparativa

A Figura 3.7 apresenta uma análise comparativa entre médias temporais da diferença entre os benefícios obtidos a cada iteração pelos dois conselheiros (eq. 3.6), médias

temporais das diferenças entre os benefícios cumulativos obtidos a cada iteração pelos dois conselheiros (eq. 3.10), e médias temporais dos benefícios cumulativos médios por iteração (eq. 3.11). São apresentados dados de simulações feitas a partir das distribuições etárias de 236 países, para as 5 estratégias apresentadas considerando os quatro pares de função densidade de utilidade: (1) *Padrão*, (2) *Sintomatologia*, (3) *Transmissibilidade* e (4) *Concentrado*.

Também são apresentadas na Figura 3.7, nas laterais direita e superior de cada gráfico, estimativas de densidade de kernel de cada conjunto de pontos [25].

Os resultados apresentados na Figura 3.7 estão de acordo com os apresentados nas Figuras 3.3, 3.5 e 3.6 para o par de funções densidade de utility *Default*. A estratégia *Envy-free* se mostrou única na sua capacidade de obter, consistentemente, valores baixos para as diferenças entre benefícios não cumulativo $\overline{\Delta U}$ e cumulativo $\overline{\Delta \Phi}$ de cada conselheiro, e valores relativamente altos para o benefício cumulativo médio $\overline{\Phi}$. Embora os valores para a diferença entre conselheiros C_A e C_B para *Maximize-benefit* e *Minimize-benefit* se aproximem dos valores para *Envy-free* em alguns casos, vemos que ainda assim este último mantém uma dispersão menor. De fato, quando analisamos as distribuições notamos que a estratégia *Envy-free* tem uma tendência a diminuir as dispersões dos três valores, $\overline{\Delta U}$, $\overline{\Delta \Phi}$ e $\overline{\Phi}$, quando comparada às outras através dos quatro pares de densidade de utilidade consideradas. A menor dispersão apresentada pela estratégia *Envy-free* representa o fato de que ela é mais robusta em relação a diferentes distribuições etárias.

3.4 Fração da População Vacinada

De ponto de vista prático, é essencial que um modelo de alocação de vacinas como o proposto neste trabalho seja capaz de informar, a cada instante de tempo em que um lote fica disponível, a fração de vacinas deve ir para cada grupo etário. A figura 3.8 exemplifica este resultado para o caso dos Estados Unidos considerando os quatro pares de função densidade de utilidade utilizados. Em todos os casos, indivíduos com mais de 65 anos e indivíduos entre 15 e 24 anos são os primeiros a serem vacinados, como esperado.

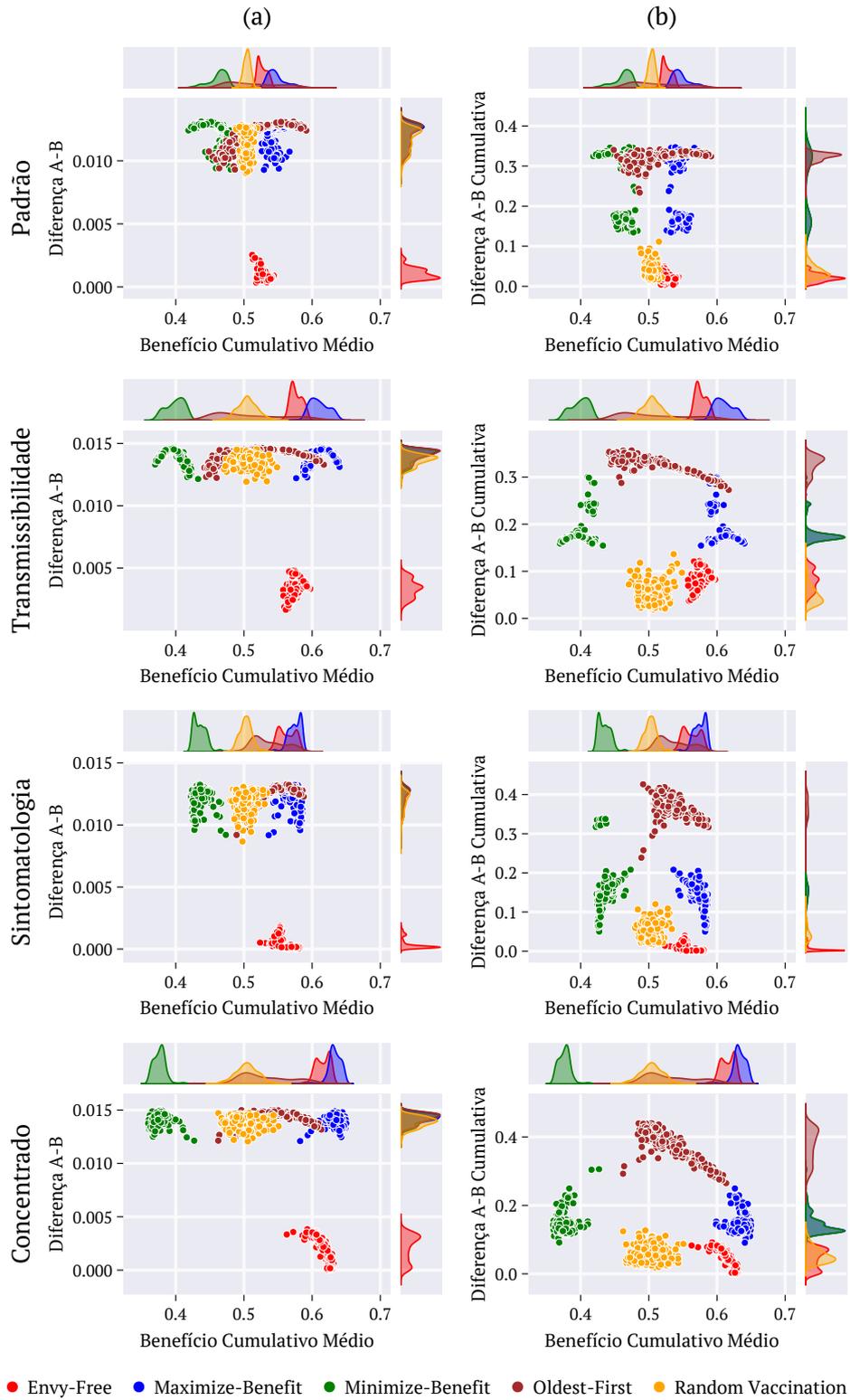


Figura 3.7: Resumo das médias temporais dadas pelas equações 3.6, 3.10 e 3.11 para 236 países e todas as estratégias consideradas: (a) médias temporais do benefício cumulativo médio ($\bar{\Phi}$) pelas diferenças entre benefícios dos conselheiros A e B ($\bar{\Delta U}$); (b) médias temporais do benefício cumulativo médio ($\bar{\Phi}$) pelas diferenças entre benefícios cumulativos dos conselheiros A e B ($\bar{\Delta \Phi}$). Fonte: [20]

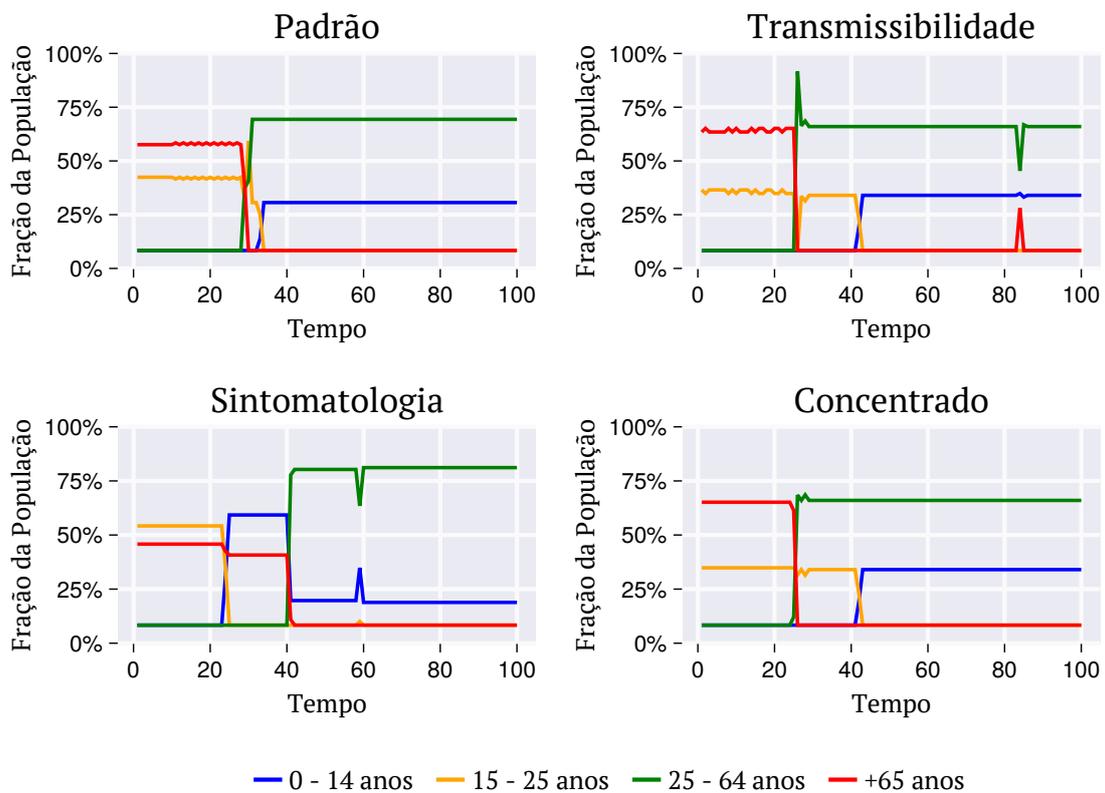


Figura 3.8: Fração de cada grupo etário da população a receber as doses a cada instante de tempo de acordo com a estratégia *Envy-free* considerando as diferentes combinações de função densidade de utilidade, como indicado. Todos os resultados apresentados são para a distribuição etária dos Estados Unidos. Fonte: [20]

Conclusão

CONFORME mencionado, a estratégia de distribuição de vacinas, assim como a simulação computacional da vacinação de uma população completa a partir desta estratégia foram resultado de um projeto de pesquisa e os detalhes apresentados aqui, assim como todas as figuras e resultados, podem ser encontrados em [20].

Neste trabalho desenvolvemos uma estratégia de distribuição de doses de vacina para uma população de indivíduos, disponíveis em pequenos lotes e em uma certa frequência. Esta estratégia tem como principal objetivo criar um balanço entre dois efeitos da vacinação. O primeiro é benefício indireto, que afeta toda a população, a diz respeito à diminuição da transmissão. O segundo é o benefício direto, obtido por cada indivíduo, de diminuição da severidade dos sintomas. Cada um destes efeitos é representado, aqui, na figura de um conselheiro que define uma pontuação diferente para indivíduos de cada faixa etária representado a sua prioridade quanto a vacinação. Deste modo, o primeiro conselheiro dá maior prioridade aos grupos etários que mais contribuem para a transmissão do vírus. Analogamente, o segundo conselheiro dá maior prioridade aos grupos etários cujos indivíduos possuem maior chance de desenvolverem sintomas graves.

O desafio na distribuição de vacinas é, então, selecionar um grupo de indivíduos para serem vacinados no instante em que cada lote fica disponível, balanceando as priorizações de ambos os conselheiros. A dificuldade de criar este balanço reside no fato de que, em geral, existe uma diferença no quanto indivíduos de diferentes grupos etários contribuem para cada um dos diferentes efeitos da vacinação. Se a contribuição de todos os indivíduos para cada um dos dois aspectos fosse o mesmo, todas as estratégias de vacinação resultariam no mesmo balanço entre severidade

dos sintomas e diminuição da transmissão.

A estratégia de distribuição de vacinas proposta aqui, baseada algoritmos de divisão *Envy-free* de recursos, se mostrou bem sucedida em criar este balanço. Nossa abordagem é uma adaptação do algoritmo construtivo apresentado em [16] para o clássico problema de *cake cutting* (divisão de um bolo). Aqui, a cada instante de tempo ambos conselheiros selecionam, de maneira acoplada, uma fração do lote disponível para distribuir para uma fração dos indivíduos da população.

Para estudar o comportamento da estratégia de vacinação que propusemos, realizamos simulações computacionais da estratégia *Envy-free*, assim como outras quatro, *Oldest-first*, *Maximize-benefit*, *Minimize-benefit* e *Random vaccination*, para fins de comparação. Todas as estratégias foram simuladas a partir de quatro diferentes pares de função densidade de utilidade, que dão conta de traduzir diferentes possíveis priorizações de vacinação dos indivíduos população com relação a idade, e das distribuições etárias de 236 países.

A Figura 3.7 apresenta um resumo comparativo das principais características de cada uma das estratégias simuladas. Nela, podemos verificar que a estratégia *Envy-free* é bem sucedida em promover um balanço entre os benefícios de ambos os conselheiros ao longo do tempo, e que as velocidades com que cada um o benefício de cada conselheiro evoluem no tempo são bem próximas. Também vemos que, no geral, o benefício cumulativo médio da *Envy-free* é próximo ao da estratégia *Maximize-benefit*, que possui, por construção, o máximo valor possível, criando um rápido acúmulo de benefício para a população. A estratégia *Envy-free* também tende a equalizar o benefício da vacinação através de distribuições etárias de diferentes países.

É importante ressaltar que, neste trabalho, o único mecanismo através do qual um indivíduo é removido da população é a vacinação. Nós não consideramos, por exemplo, uma taxa de mortalidade devido à doença ou a fatores externos durante o período de vacinação. Também não foi levada em conta a eficácia da vacina. Uma vez determinadas as funções densidade de utilidade de cada um dos conselheiros, o modelo proposto sugere as frações de cada grupo etário a serem vacinadas a cada instante de tempo para garantir o balanço entre ambos.

O efeito da eficácia da vacina foi considerado em estudos anteriores a partir de algoritmos de otimização em conexão com a evolução de modelos populacionais estratificados por idade [26], [27]. Em particular, uma dinâmica baseada no modelo SEIR (suscetíveis, expostos, infecciosos e removidos) foi utilizada para analisar diferentes cenários na escolha de grupos etários no estágio inicial da vacinação [28].

Em um possível desenvolvimento do modelo apresentado aqui, seria possível estudar a interação entre a dinâmica populacional através de um modelo epidemiológico do tipo SIR e a dinâmica vacinal *Envy-free*. A partir de modelo SIRV (suscetíveis, infecciosos, removidos e vacinados) [23], seria possível utilizar a estratégia *Envy-free* para determinar a fração de cada grupo etário a ser vacinado e, no outro sentido, utilizar os parâmetros deste modelo para atualizar as funções densidade de utilidade, a cada instante de tempo.

Por último, notamos que as aplicações do modelo que desenvolvemos não se restringem às diretrizes e prioridades apresentadas. Outros objetivos poderiam ter sido utilizados na construção das funções densidade de utilidade, ao invés da diminuição da transmissão e gravidade dos sintomas, assim como outros valores para os diferentes grupos etários. Quanto a este último ponto, não só seria possível caracterizar outros grupos etários como mais prioritários do ponto de vista de sintomatologia e transmissibilidade como também incluir uma dependência no tempo, para considerar a mudança nestes valores ao longo da pandemia. Além disso, como o Lema de Sperner, que é a base que garante a existência de pelo menos um ponto de divisão a cada interação, pode ser estendido para mais dimensões [16], [15], é possível estender a estratégia desenvolvida aqui para cenários mais realistas em que a priorização dos indivíduos envolve mais do que dois objetivos [5]. Sendo assim, os cenários considerados aqui não têm o objetivo de esgotar as possíveis aplicações da estratégia de distribuição de vacinas apresentada, mas sim de oferecer uma visão abrangente de sua robustez e seu de potencial.

Apêndice A

Função escada contínua

O começo do Capítulo 1 apresentamos a construção das funções densidade de utilidade de cada um conselheiros, denotadas por $u_\eta(y)$, onde $\eta \in \{A, B\}$ se refere aos conselheiros C_A e C_B . Como visto, estas funções dependem da definição de outra função, denotada por $\rho_\eta(y)$, que possui um comportamento semelhante ao da *função escada*, sendo composta por regiões do domínio em que o valor da função é constante, mas com a diferença de que a passagem entre cada uma dessas regiões de dá continuamente. Nesta apêndice construímos a $\rho_\eta(y)$ a partir de uma série de funções sigmoides. Para melhor compreender a construção que segue, vamos começar construindo a *função escada* $g_\eta(y)$, descrita na Seção 1.1. Ao longo deste apêndice vamos nos restringir ao domínio de interesse determinado pelo simplex $[0, 1]$.

O ponto de partida desta construção é a divisão da população em m grupos etários I_k , compreendendo indivíduos com idade entre I_k^- e I_k^+ , onde $k = 1, 2, \dots, m$. Esta divisão corresponde à divisão do simplex $[0, 1]$ em m sub-intervalos $\Upsilon_k = [y_k^-, y_k^+]$. Cada intervalo $\Upsilon_k = [y_k^-, y_k^+]$ corresponde aos grupo de indivíduos contidos no grupo etário I_k . Cada um dos conselheiros C_η atribui, então, um valor a cada intervalo, denominado $\psi_\eta^k \in \mathbb{R}$. Este valor representa a prioridade de vacinação do grupo etário correspondente àquele intervalo segundo cada um deles.

Para construir a $g_\eta(y)$, utilizamos a função Heaviside $H(x - a)$ definida como:

$$H(x) = \begin{cases} 1, & x \geq 0 \\ 0, & < 0 \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Assim, definimos $g_\eta(y)$ como:

$$g_\eta(y) = \sum_{k=1}^m (H(x - y_k^-) - H(x - y_k^+)) \psi_\eta^k \quad (\text{A.2})$$

A construção da $\rho_\eta(y)$ se dá de maneira análoga mas, ao invés de $H(x)$, utilizamos a função Sigmoidal $G(y)$ dada por:

$$G(y) = \frac{1}{1 + e^{-By}} \quad (\text{A.3})$$

onde $B \in \mathbb{R}$ está relacionado à declividade da curva e $y \in [0, 1] \subset \mathbb{R}$.

Assim, temos:

$$\begin{aligned} \rho_\eta(y) &= \psi_\eta^1 [1 - G(y - y_1^+)] \\ &+ \sum_{k=2}^{m-1} \psi_\eta^k [G(y - y_k^-) - G(y - y_k^+)] \\ &+ \psi_\eta^m G(y - y_m^-) \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

A correção nas extremidades $k = 1$ e $k = m$ serve para garantir que a função seja constante próximo dos pontos $y = 0$ e $y = 1$.

Apêndice B

Análise de sensibilidade do número de divisões do simplex (d)

COMO descrito no Capítulo 1, o Lema de Sperner garante que a estratégia *Envy-free* sempre irá encontrar um *par-candidato*, que consiste num par de pontos (y_L, y_R) definindo um intervalo que compreende o ponto médio $y^* = \frac{y_R + y_L}{2} \approx y_{EF}$. Quando o número de divisões do simplex, d , é pequeno, a aproximação do ponto y_{EF} como sendo o ponto médio y^* não é muito boa. Uma mudança no valor de d leva a uma oscilação no valor de y^* e nas quantidades calculadas a partir dele. Ao aumentarmos o valor de d , estas oscilações diminuem e diminuem, indicando que y^* se aproxima de y_{EF} . Por outro lado, este aumento no valor de d causa um aumento considerável no custo computacional do procedimento numérico. Deste modo, a escolha de um valor adequado para d é essencial para atingir um equilíbrio entre a acurácia do resultado e performance computacional.

Com este objetivo, a Figura B.1 apresenta uma análise de como as médias temporais dos benefícios cumulativos médios $\bar{\Phi}$ (eq. 3.11); diferença entre benefícios dos conselheiros C_A e C_B $\bar{\Delta U}$ (eq. 3.6); e diferença entre os benefícios cumulativos dos conselheiros C_A e C_B $\bar{\Delta \Phi}$ (eq. 3.10), são afetadas pelo aumento no valor de d . Para esta análise foram utilizadas a distribuição etária dos Estados Unidos e o par de funções densidade de utilidade *Padrão*.

É possível verificar que os três valores oscilam e que a amplitude de oscilação diminui consideravelmente com o aumento de d . Em todos os casos, esta oscilação

se estabiliza para valores mais altos de d . Com base nesta análise, foi escolhido o valor $d = 100$ para todas as simulações numéricas realizadas e apresentadas neste trabalho.

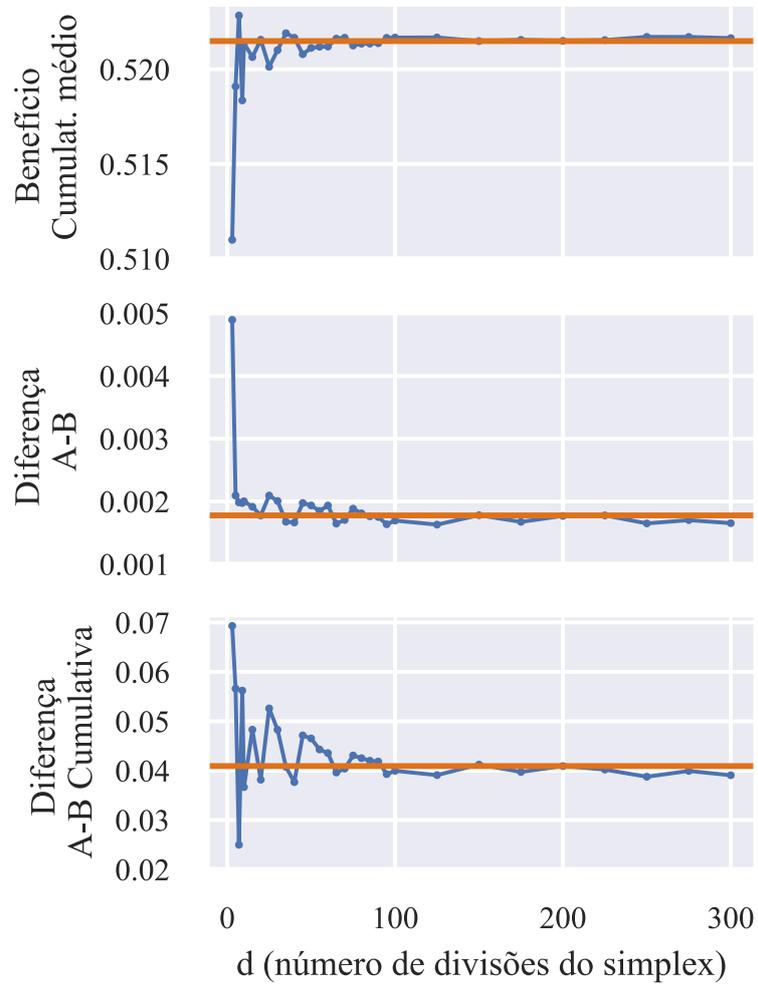


Figura B.1: Estudo da convergência dos resultados conforme variação no número de divisões do simplex d . As quantidades examinadas estão indicadas nos respectivos gráficos. Em todos os casos, a mediana é indicada (linha laranja). Fonte: [20]

Referência Bibliográfica

- [1] Karin Bok et al. «Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects». Em: *Immunity* 54.8 (2021), pp. 1636–1651.
- [2] Hugo Garcia Tonioli Defendi, Luciana da Silva Madeira e Suzana Borschiver. «Analysis of the COVID-19 vaccine development process: an exploratory study of accelerating factors and innovative environments». Em: *Journal of Pharmaceutical Innovation* (2021), pp. 1–17.
- [3] WHO Member States briefing. *A GLOBAL FRAMEWORK TO ENSURE EQUITABLE AND FAIR ALLOCATION OF COVID-19 PRODUCTS And potential implications for COVID-19 Vaccines*. 2020. URL: https://apps.who.int/gb/COVID-19/pdf_files/18_06/Global%20Allocation%20Framework.pdf (acedido em 16/06/2023).
- [4] Engineering National Academies of Sciences, Medicine et al. *Framework for equitable allocation of COVID-19 vaccine*. National Academies Press, 2020.
- [5] Joseph H Wu, Stephen D John e Eli Y Adashi. «Allocating vaccines in a pandemic: the ethical dimension». Em: *The American journal of medicine* 133.11 (2020), pp. 1241–1242.
- [6] Ezekiel J Emanuel et al. «An ethical framework for global vaccine allocation». Em: *Science* 369.6509 (2020), pp. 1309–1312.
- [7] Kai Liu et al. «Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients». Em: *Journal of infection* 80.6 (2020), e14–e18.

- [8] Chaolin Huang et al. «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China». Em: *The lancet* 395.10223 (2020), pp. 497–506.
- [9] Kiesha Prem, Alex R Cook e Mark Jit. «Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data». Em: *PLoS computational biology* 13.9 (2017), e1005697.
- [10] Steven J. Brams. *Fair Division: From Cake-cutting to dispute resolution*. Cambridge University Press, 1996.
- [11] Steven J Brams e Alan D Taylor. «An Envy-free cake division protocol». Em: *The American Mathematical Monthly* 102.1 (1995), pp. 9–18.
- [12] Jack Robertson e William Webb. *Cake-cutting algorithms: Be fair if you can*. CRC Press, 1998.
- [13] Lester E Dubins e Edwin H Spanier. «How to cut a cake fairly». Em: *The American Mathematical Monthly* 68.1P1 (1961), pp. 1–17.
- [14] H. Steinhaus. «Sur la division pragmatique». Em: *Econometrica* 17 (1949), pp. 315–319.
- [15] M. Devos e D. A. Kent. *Game Theory - A Playful Introduction*. American Mathematical Society, 2016. ISBN: 978-1-4704-3597-4.
- [16] F. E. Su. «Rental Harmony: Spemers Lemma in Fair Division». Em: *The American Mathematical Monthly* 106:10 (1999), pp. 930–942.
- [17] Douglas B White et al. «Who should receive life support during a public health emergency? Using ethical principles to improve allocation decisions». Em: *Annals of Internal Medicine* 150.2 (2009), pp. 132–138.
- [18] Yangzi Liu, Sanjana Salwi e Brian C Drolet. «Multivalued ethical framework for fair global allocation of a COVID-19 vaccine». Em: *Journal of medical Ethics* 46.8 (2020), pp. 499–501.
- [19] Alan T Makhoul e Brian C Drolet. «A reserve system for the equitable allocation of a severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 vaccine». Em: *Chest* 159.3 (2021), pp. 1292–1293.

- [20] P. R. Almeida, V. H. Sanches e C. Goldman. «Balancing the Benefits of Vaccination: an Envy-Free Strategy». Em: *arXiv preprint arXiv:2306.04582* (2023).
- [21] P. R. Almeida, V. H. Sanches e C. Goldman. *Envy-Free Vaccination Strategy*. Software on Zenodo. 2023. DOI: [10.5281/zenodo.8026443](https://doi.org/10.5281/zenodo.8026443).
- [22] P. R. Almeida, V. H. Sanches e C. Goldman. *Envy-Free Vaccination Strategy (Dataset)*. Dataset on Zenodo. 2023. DOI: [10.5281/zenodo.8031514](https://doi.org/10.5281/zenodo.8031514).
- [23] Vishaal Ram e Laura P Schaposnik. «A modified age-structured SIR model for COVID-19 type viruses». Em: *Scientific reports* 11.1 (2021), p. 15194.
- [24] Department of Economic United Nations e Population Division Social Affairs. *World Population Prospects 2022, Online Edition*. 2022. URL: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/MostUsed/> (acedido em 16/06/2023).
- [25] Bernard W Silverman. *Density estimation for statistics and data analysis*. Routledge, 2018.
- [26] Laura Matrajt et al. «Vaccine optimization for COVID-19: Who to vaccinate first?» Em: *Science Advances* 7.6 (2021), eabf1374.
- [27] Jack H Buckner, Gerardo Chowell e Michael R Springborn. «Dynamic prioritization of COVID-19 vaccines when social distancing is limited for essential workers». Em: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118.16 (2021), e2025786118.
- [28] Kate M Bubar et al. «Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus». Em: *Science* 371.6352 (2021), pp. 916–921.