

A Relação Bidirecional entre a Gripe e a Diabetes

The Bidirectional Relationship Between the Flu and Diabetes

B. Almeida¹, B. Aguiar², J. Raposo³

1 – APDP - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Portugal.

2 – DGS - Direção-Geral da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Portugal.

3 – APDP - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Nova Medical School/Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Universidade Nova de Lisboa, Portugal.

Resumo

As pessoas com diabetes tipo 2 têm um risco aumentado para desenvolverem doença mais grave após infeção pelo vírus *Influenza*. Há evidência científica de que a vacinação contra a gripe em pessoas com diabetes pode reduzir a mortalidade por todas as causas, em particular a cardiovascular. Os efeitos da vacinação parecem ser mais eficazes, especialmente na população ≥ 65 anos, administrando vacinas desenvolvidas especificamente para este *target*, como é o caso das vacinas quadrivalentes e de dose elevada, o que vem fortalecer a necessidade destas terapêuticas serem parte integrante das estratégias de tratamento nas pessoas com diabetes em Portugal, de forma gratuita e universal.

Palavras-chave: gripe; diabetes; vacinação.

Abstract

People with type 2 diabetes have an increased risk of developing more severe illness after infection with the Influenza virus. There is scientific evidence that Influenza vaccination in people with diabetes can reduce all-cause mortality, in particular cardiovascular death. The effects of vaccination appear to be more effective, especially in the population aged ≥ 65 , when administering vaccines developed specifically for this target, as is the case with quadrivalent and high-dose vaccines. This reinforces the need for these therapies to be an integral part of treatment strategies for people with diabetes in Portugal, provided free of charge and universally.

Keywords: Influenza; diabetes; vaccination.

> INTRODUÇÃO

O ano de 2019 ficará para a história pelo surgimento da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 provocando a doença COVID-19. Esta emergência de Saúde Pública veio demonstrar a necessidade de gerir eficazmente os vírus que podem causar doenças respiratórias com potencial pandémico, nas quais se inclui a infeção pelo vírus *Influenza*. A gripe é uma doença que causa uma infeção respiratória, que ocorre sazonalmente durante

os meses de inverno nos Hemisférios Norte e Sul, contudo pode ocorrer durante todo o ano em zonas tropicais e subtropicais. Trata-se de uma doença infecciosa frequentemente com sintomatologia ligeira, mas podendo ter manifestações mais grave, em particular em populações mais vulneráveis. Nestas populações vulneráveis, crianças com idade < 5 anos, grávidas, população idosa, pessoas com doenças crónicas (diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica, entre outras) e indivíduos imunodeprimidos há um aumento da morbilidade grave e do risco de mortalidade. ⁽¹⁾

Anualmente, as epidemias sazonais de infeção por vírus *Influenza* provocam aproximadamente 290.000-650.000 mortes a nível mundial, chegando a infetar até cerca de 20% da população, dependendo das estirpes virais em circulação em cada ano. Nos países desenvolvidos a taxa de mortalidade associada à gripe tem o seu maior contributo devido à mortalidade entre pessoas com idades ≥ 65 anos. Em termos de exposição, os profissionais de

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Bruno Almeida
Rua Rodrigo da Fonseca, 1
1250-189 Lisboa
Portugal
E-mail: bruno.almeida@apdp.pt

saúde e cuidadores fazem parte da população com elevado risco de contrair infeção pelo vírus *Influenza*, devido à maior exposição.

O impacto da gripe sazonal resulta também em elevados níveis de absentismo, em perdas de produtividade e aumento da pressão sobre os serviços de saúde. ⁽²⁾

Em Portugal, o estudo BARI ⁽³⁾ (*Burden of Acute Respiratory Infections*) analisou os óbitos e internamentos associados à gripe, entre 2008 e 2018, tendo-se observado uma taxa média de 11,6 internamentos por gripe por época, por cada 100.000 habitantes, sendo o número médio de mortes associado à doença de 22,7 óbitos/ano/100.000 habitantes em todos os grupos etários. Da análise dos dados por faixa etária, o estudo concluiu que da população em estudo, 46,2% dos que contraíram gripe pertenciam à faixa etária ≥ 65 anos e 65,6% dos doentes com gripe apresentavam comorbilidades. Apesar de algumas limitações, nomeadamente devido à subnotificação dos casos de internamento e mortalidade causados pela gripe em Portugal, os números do estudo BARI demonstram bem o nexo de causalidade entre a infeção por *Influenza* e o aumento de internamentos hospitalares por doenças respiratórias ou cardiovasculares associadas à gripe: uma média de 51,5 por época e por 100.000 habitantes, que ascende a 199,6 nos doentes com idade ≥ 65 anos. Demonstrada também a relação entre a infeção por *Influenza* na faixa etária com idade ≥ 65 anos com comorbilidades e a sobrecarga para os serviços de saúde, uma vez que 78,6% dos custos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) – estimados em 15,2 M€ – foram gerados por doentes com comorbilidades e nesta faixa etária. Ao nível de mortalidade, destaca-se igualmente a faixa etária ≥ 65 anos com doenças crónicas associadas, com uma taxa de mortalidade de 9,9%, um valor 1,5 vezes superior ao registado nos indivíduos com a mesma idade, mas sem outras doenças associadas.

> PREVENÇÃO

Para além das regras de etiqueta respiratória geral, que foi amplamente divulgadas aquando da pandemia por COVID-19, a vacinação continua a ser a melhor forma de prevenção contra os vírus, nomeadamente o que provoca a gripe. ⁽²⁾ Anualmente, a Organização Mundial de Saúde organiza reuniões, em fevereiro e setembro, para análise e recomendação de quais as estirpes a incluir nas vacinas para os Hemisférios Norte e Sul, desenvolvidas todos os anos.

Nas populações de risco, a vacinação é especialmente importante, de forma a evitar as complicações associadas à infeção por vírus *Influenza*, uma medida que deve

igualmente ter em conta os cuidadores das pessoas mais vulneráveis.

A vacina poderá ter a sua eficácia mais reduzida em pessoas idosas, devido a uma menor resposta do seu sistema imunitário, mas tornará a doença menos grave, reduzindo a probabilidade de complicações e de morte.

Em Portugal, na Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono-Inverno 2023-2024 houve alterações na estratégia e política de saúde. Em alinhamento com a vacina contra a COVID-19, a vacina contra a gripe na época de 2023-2024 é, pela primeira vez, gratuita para a faixa etária dos 60 aos 64 anos, uma medida com intuito de aumentar a adesão e a cobertura vacinal neste grupo etário, para o qual a vacina é, atualmente, recomendada. ⁽⁴⁾ Para além da gratuitidade da vacina sazonal contra a gripe para a população ≥ 60 anos, iniciou-se também a extensão da administração, concomitante ou não, das vacinas contra a gripe e contra a COVID-19 nas farmácias comunitárias.

Todos os anos, a vacina da gripe é recomendada pela Direção-Geral da Saúde (DGS), tendo em 2023-2024 publicado na Norma 006/2023 onde definiu os grupos elegíveis: pessoas com 6 ou mais meses de idade com determinadas patologias de risco, pessoas com ≥ 60 anos, grávidas, reclusos em estabelecimentos prisionais, utentes de Serviço de Apoio Domiciliário e doentes da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI), profissionais de saúde e outros prestadores de cuidados e residentes em instituições, incluindo Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI). ⁽²⁾ Apenas para os residentes em instituições em ERPI, na época de 2023-2024, foram disponibilizadas gratuitamente pelo SNS vacinas tetravalentes inativadas e vacinas de dose elevada. A vacina de dose elevada contém 4 vezes mais antigénio por estirpe – o que se traduz num aumento da resposta imunológica – do que a vacina de dose padrão, conferindo-lhe uma eficácia relativa superior de 24,2% em comparação com a vacina de dose padrão. ^(5,6) O estudo DanFlu-1 demonstrou que a administração da vacina de dose elevada contra o vírus *Influenza* reduz em 49% o risco de morte por todas as causas e 64% o risco de hospitalização por *Influenza* ou pneumonia, por comparação a uma vacina de dose-padrão. ⁽⁷⁾

Na Europa, em 2009, foi estabelecido um objetivo para todos os Estados-Membros da União Europeia (UE) de terem uma taxa de cobertura vacinal contra a gripe de 75%, a cumprir nos grupos-alvo mais importantes e em risco de desenvolver doença grave. Esta recomendação preconizava também uma melhoria da cobertura vacinal contra a gripe junto dos profissionais de saúde. Após vários anos de estagnação ou mesmo diminuição da

adesão à vacina contra a gripe em todos os países da EU, na época de 2020-2021, em Portugal, foi possível verificar o aumento geral da cobertura vacinal em todos os grupos-alvo. ⁽⁸⁾

A pandemia por COVID-19 pode ter impulsionado que mais pessoas fossem vacinadas contra a gripe, protegendo-se a si e às pessoas ao seu redor com maior vulnerabilidade para doença grave ou risco de morte, mas o facto é que nos países com dados disponíveis a taxa de cobertura vacinal ficou aquém do objetivo de 75% definido pela Europa para os grupos-alvo recomendados. A vacinação contra a gripe sazonal continua a ser um desafio para a Saúde Pública em alguns países e é imperativo que se implementem estratégias de saúde direcionadas e específicas para aumentar a adesão e o acesso à vacinação. ⁽⁷⁾

Torna-se imperativo que se melhore as respostas face às emergências de Saúde Pública, na Europa entre várias estratégias de saúde preventivas, os programas nacionais de vacinação com acesso equitativo às vacinas mais recentes capazes de controlar um conjunto de infeções comuns nas crianças e nos adultos devem ser considerados.

Quando olhamos para o investimento *per capita* em saúde preventiva na maior parte dos países europeus e em Portugal, percebe-se que ainda existe um longo caminho a percorrer no que diz respeito aos cuidados de saúde preventivos. Entre os Estados-Membros da UE-27, o Luxemburgo (tendo em conta a dimensão da sua população) lidera o *ranking* de cuidados de saúde preventivos com um gasto de 311,6 euros por habitante. Apenas dois outros Estados-Membros registaram despesas superiores a 200,0 euros por habitante: os Países Baixos (232,8 euros) e a Finlândia (231,7 euros). No extremo oposto deste *ranking* encontram-se a Roménia (13,9 euros) e a Eslováquia (12,6 euros), os países com o mais baixo valor gasto em cuidados de saúde preventivos em 2020. Portugal gastou, nesse ano, 38,6 euros *per capita* em saúde preventiva, um valor muito abaixo da média da EU-27 que se fixou em 111,4 euros. ⁽⁹⁾

> EVOLUÇÃO

Portugal apresentou uma excelente evolução na cobertura vacinal, ultrapassando a meta dos 75% objetivados para a União Europeia. De acordo com os dados do Vacinómetro® em 2020-2021, cerca de 74,6% das pessoas com 65 ou mais anos foram vacinadas (89% nas pessoas com diabetes), ⁽¹¹⁾ aumentando para 88,3% (90,5% nas pessoas com diabetes) em 2021-2022. ⁽¹⁰⁾

> PREVALÊNCIA DA DIABETES

A diabetes é um problema global de Saúde Pública, cuja prevalência duplicou nos últimos 20 anos, em 2021, eram 537 milhões de adultos (20-79 anos) em todo o Mundo. ⁽¹²⁾ Em Portugal, no mesmo ano, a prevalência da diabetes foi de 14,1% em adultos com idades entre 20 e 79 anos e de 27,1% em pessoas com idades entre 60 e 79 anos, segundo o Observatório Nacional da Diabetes. ⁽¹³⁾

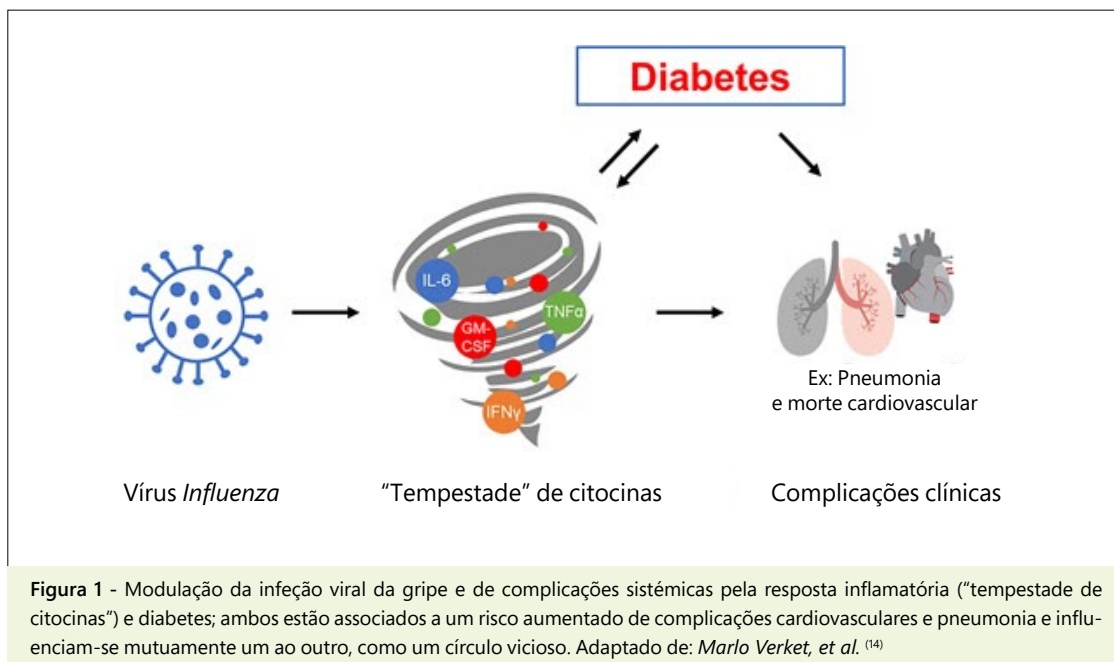
> RISCO ELEVADO DE COMPLICAÇÕES PELA GRIPE NA DIABETES E VICE-VERSA

A gripe é uma infeção viral sazonal, que pode ter um curso clínico desfavorável, especialmente nas populações idosas e vulneráveis, como as pessoas com diabetes. A ligação da hemaglutinina viral aos ácidos siálicos, presente na membrana das células epiteliais que revestem o trato respiratório, desencadeia uma resposta inflamatória em todo o organismo, levando a manifestações sistémicas. Um processo semelhante a uma “tempestade de citocinas”, como tem sido frequentemente descrito para a COVID-19. A diabetes pode ser moduladora e potenciar uma resposta inflamatória o que, por sua vez, pode afetar o controlo metabólico e a sensibilidade à insulina e vice-versa (Figura 1). ⁽¹⁴⁾

Além disso, comorbilidades como doenças cardíacas são comuns na diabetes, estando demonstrado que nos três dias seguintes à infeção por gripe, o risco da ocorrência de um enfarte agudo do miocárdio (EAM) pode aumentar até 10 vezes e o risco de um acidente vascular cerebral (AVC), pode aumentar até 8 vezes. ⁽¹⁵⁾ Uma pessoa com diabetes que desenvolve gripe tem, por isso, uma maior probabilidade de desenvolver complicações graves e de morte. ^(15,16)

Pessoas com diabetes apresentam taxas mais elevadas de hospitalização, admissão em unidades de cuidados intensivos e morte relacionadas com pneumonia e gripe em comparação que aquelas sem diabetes. A probabilidade de admissão numa unidade de cuidados intensivos devido a gripe é três vezes maior para pessoas com diabetes (*odds ratio*, 4,29) em comparação com aquelas sem diabetes. ⁽¹⁷⁾

Vários estudos têm demonstrado que a infeção pelo vírus *Influenza* pode agravar a cetoacidose diabética. ^(18,19) Além disso, investigações sugerem que a hiperglicemia crónica pode ser a principal causa de complicações da gripe em pessoas com diabetes. ⁽²⁰⁾ Quando o nível de glicose no sangue está muito elevado, várias funções do sistema imunológico são prejudicadas. Isso inclui a capacidade de capturar células do sistema imunológico, a libertação de



substâncias pelos neutrófilos, a ativação do sistema complemento e a capacidade de eliminar as células invasoras do sistema imunológico. Essa hiperglicemia pode limitar a eficácia da resposta do sistema imunológico contra a infecção pelo vírus da gripe. (21) Flutuações dos níveis de glicose no sangue podem ter um impacto ainda maior na disfunção fisiológica do que a hiperglicemia isoladamente. Essas flutuações são geralmente maiores e mais frequentes em pessoas com diabetes em comparação com pessoas saudáveis. (22) Níveis elevados de glicose podem aumentar a replicação do vírus da gripe em células epiteliais pulmonares, causar alterações estruturais nos pulmões que reduzem a função pulmonar e desencadear complicações, como doenças cardíacas e renais. (22) Da mesma forma, a gripe também pode causar flutuações nos níveis de glicose. Um estudo retrospectivo determinou que a gripe estava associada a um aumento de 75% na frequência de níveis anormais de glicose entre pessoas com diabetes tipo 2 e impactou negativamente a qualidade de vida. (23) Em suma, a diabetes descompensada aumenta o risco de complicações da gripe, e a gripe pode levar a uma diabetes descompensada.

> PESSOAS COM DIABETES SÃO GRUPO PRIORITÁRIO PARA A VACINAÇÃO SAZONAL CONTRA A GRIPE

Em Portugal, as pessoas com diabetes são alvo de imunização desde 2001, e em 2017-18, o SNS introduziu a vacinação gratuita para esta população. (24)

Inúmeros estudos apoiam o benefício da vacinação sazonal contra a gripe nas pessoas com diabetes. A maioria dos estudos identificados, numa revisão sistemática, sobre a imunogenicidade, segurança e eficácia da vacinação sazonal contra a gripe em pessoas com diabetes evidenciou imunogenicidade comparável em pessoas com diabetes e participantes saudáveis ou sem diabetes. (25) As taxas de seroconversão e seroproteção um mês após a vacinação situaram-se geralmente acima dos critérios recomendados para a sua autorização de entrada no mercado (>40% e >70%, respetivamente). Um estudo retrospectivo de *coorte* com cerca de 120.000 pessoas com diabetes tipo 2 evidenciou que aquelas que receberam a vacina apresentavam uma taxa de mortalidade por todas as causas 24% menor durante a temporada de gripe do que os participantes não vacinados. (26) Esta mesma revisão sistemática também concluiu que a maioria dos estudos analisados relatou uma associação significativa entre a vacinação sazonal contra a gripe e um risco reduzido de hospitalização em pessoas com diabetes. As vacinas também foram bem toleradas por crianças com diabetes tipo 1 e adultos com diabetes tipo 1 e 2, confirmando o perfil de segurança da vacinação sazonal contra a gripe. Outro estudo demonstrou que a vacinação sazonal contra a gripe estava associada a um risco consideravelmente menor de mortalidade por todas as causas em pessoas com diabetes, especialmente aquelas com idade acima dos 65 anos. (22)

> A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO COM VACINAS DIFERENCIADAS EM DOSE ELEVADA

O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda que as pessoas com diabetes, assim como aquelas com doenças cardiovasculares, devem ser imunizadas com vacinas inativadas contra a gripe, e não com vacinas atenuadas. ⁽²⁷⁾ A vacinação contra a gripe deste grupo de risco tem-se mostrado eficaz e é globalmente recomendada. ⁽²⁸⁾ Os *Standards of Care in Diabetes 2023* da Associação Americana de Diabetes desaconselham o uso de vacinas atenuadas em doentes com condições crónicas como diabetes e recomendam vacinas inativadas ou recombinantes. ⁽²⁹⁾ Essas *guidelines* também sugerem um benefício adicional da vacina quadrivalente inativada de dose elevada em indivíduos com ≥ 65 anos com diabetes. ⁽²⁹⁾

Uma revisão sistemática atualizada e metanálise de estudos randomizados e observacionais, publicados até abril de 2023, avaliaram o desempenho da vacina inativada de dose elevada contra a *Influenza vs.* a vacina-padrão nas consequências associadas à gripe nos idosos (≥ 65 anos). A análise englobou estudos realizados ao longo de 12 temporadas de *Influenza* (2009/2010 a 2019/2020, 2021/2022), incluindo mais de 45 milhões de indivíduos com idade ≥ 65 anos, e mostrou que a vacina inativada de dose elevada forneceu uma proteção significativamente melhor do que a vacina-padrão contra doença semelhante à gripe e hospitalizações relacionadas com a gripe, com complicações cardiovasculares e cardiorrespiratórias e ainda hospitalizações por todas as causas. As análises dos subgrupos revelaram igualmente que a vacina inativada de dose elevada forneceu consistentemente melhor proteção do que a vacina-padrão contra as consequências da gripe em todas as faixas etárias (+65, +75, +85 anos), e independentemente da variante de *Influenza* predominantemente circulante e da combinação antigénica/incompatibilidade vacinal. ⁽³⁰⁾

Um estudo recente comparou a imunogenicidade e a segurança da vacina quadrivalente de dose elevada com uma vacina quadrivalente de dose padrão contra *Influenza* (IIV4-SD) em adultos com idade ≥ 60 anos. ⁽³¹⁾ Este ensaio incluiu 1528 participantes com idade ≥ 60 anos e foi randomizado 1:1 para uma única injeção de dose elevada ou padrão. A vacina de dose elevada induziu uma resposta imunitária superior à de dose padrão em termos de aumento nos títulos médios geométricos e nas taxas de seroconversão em participantes com idade entre 60 e 64 anos e naqueles com idade ≥ 65 anos para todas as quatro estirpes do vírus *Influenza*. Ambas as vacinas foram bem toleradas em participantes ≥ 60

anos de idade, sem preocupações de segurança identificadas. Assim, presume-se que a vacina quadrivalente de dose elevada ofereça melhor proteção contra a gripe em comparação com a dose padrão em adultos com ≥ 60 anos de idade, como foi previamente avaliado para adultos com ≥ 65 anos.

A vacina de dose elevada já está a ser comercializada em mais de 15 países em todo o mundo. O seu financiamento ou reembolso depende do país onde está a ser comercializada, observando-se o alargamento a mais populações em cada época gripal. No caso da Alemanha, a vacina é 100% reembolsada para toda a população com 60 ou mais anos de idade. Em Espanha, o financiamento depende de região para região, sendo a idade e/ou as comorbilidades associadas os critérios para o seu alargamento a mais populações.

> CONCLUSÃO

Portugal tem sido um país exemplar em relação às taxas de cobertura vacinais, nomeadamente também contra a gripe dado ter um Programa Nacional de Vacinação universal e gratuito, garantindo a todos as oportunidades de vacinação, acessibilidade e equidade.

A vacinação sendo uma das estratégias mais nobres e antigas da Saúde Pública, que teve um enorme impacto na morbidade e mortalidade, deve manter-se dinâmica, acompanhando sempre a melhor evidência científica que trará melhores ganhos em saúde, reduzindo também os gastos diretos e indiretos com as doenças, assim como, diminuindo a pressão nos cuidados de saúde.

Considerando a crescente evidência dos benefícios para a saúde da vacinação contra a gripe, tanto na população geral como em pessoas com diabetes, recomenda-se uma maior sensibilização dos profissionais de saúde e pessoas com diabetes de forma a aumentar a adesão à vacinação nesses grupos de doentes.

Em relação à vacinação contra a gripe a evidência científica demonstra-nos que a nova vacina quadrivalente de dose elevada tem vindo a demonstrar-se segura e com uma maior eficácia na proteção contra o vírus *influenza*.

Estudos mostraram que a vacinação contra a gripe reduz significativamente as hospitalizações e a mortalidade em pessoas com diabetes. Esses grupos de alto risco devem ser vacinados anualmente, sendo que na faixa etária ≥ 65 anos dever-se-á privilegiar a utilização de vacinas desenvolvidas para esta população, nomeadamente as vacinas quadrivalentes de dose elevada, e a adaptação do Plano Nacional de Vacinação a estas novas estratégias que estão em atualização. <

Apoio/Sponsorship:

O artigo teve o apoio da Sanofi para o medical writing, não tendo contudo existido qualquer intervenção desta companhia farmacêutica no conteúdo científico do mesmo/*The article had the sponsorship of Sanofi for medical writing, however there was no intervention by this pharmaceutical company in the scientific content of the article.*

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Bruno Almeida, recebe honorários da Sanofi.

Bárbara Aguiar, não apresenta conflitos de interesse.

João Raposo, recebe honorários da Sanofi.

BIBLIOGRAFIA

1. Tyrrell CS, Allen JLY, Gkrania-Klotsas E. Influenza: epidemiology and hospital management. *Medicine (Abingdon)*. 2021 Dec; 49(12):7 97-804. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.09.015. Epub 2021 Nov 12.
2. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Key Facts. October 2023. Accessed at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
3. Froes F, Carmo M, Lopes H, Bizouard G, Gomes C, Martins M, et al. Excess hospitalizations and mortality associated with seasonal influenza in Portugal, 2008-2018. *BMC Infect Dis*. 2022; 22: 726.
4. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 006/2023 de 26/09/2023. Accessed at: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/norma-para-vacinacao-sazonal-contr-a-gripe-2023-pdf.aspx>
5. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14; 371(7) :635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
6. CDC. Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine. Accessed at: https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm
7. American College of Cardiology. DANFLU-1: High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine in Elderly Adults. DANFLU-1: High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine in Elderly Adults. August 2022.
8. ECDC TECHNICAL REPORT. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States. An overview of vaccination recommendations for 2021-22 and coverage rates for the 2018-19 to 2020-21 influenza seasons.
9. Eurostat – Preventive Health Care Expenditure Statistics. Highlights. Data extracted in March 2023. Planned article update: May 2024. Accessed at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Preventive_health_care_expenditure_statistics
10. Vacinómetro 2021-2022.
11. Vacinómetro 2020-2021.
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. Brussels, Belgium: 2021.
13. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes Factos e Números – Relatório do Observatório Nacional da Diabetes, edição de 2023.
14. Verket M, Jacobsen M, Schütt K, Marx N, Müller-Wieland D. Influenza vaccination in patients affected by diabetes. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Feb 14; 25(Suppl A): A36-A41. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac119.
15. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29; 51(3): 1701794. doi: 10.1183/13993003.01794-2017.
16. Adaptado de: CDC. People at High Risk for Flu Complications.
17. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010 Jul; 33(7): 1491-3. doi: 10.2337/dc09-2215.
18. Cano M, Iglesias P, Pérez G, Díez JJ. Infección por virus influenza A (H1N1) como causa de cetoacidosis diabética grave en la diabetes tipo 1 [Influenza A virus (H1N1) infection as a cause of severe diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes]. *Endocrinol Nutr*. 2010 Jan;57(1):37-8. Spanish. doi: 10.1016/S1575-0922(10)70008-5.
19. Moghadami M, Honarvar B, Sabaieian B, Zamiri N, Pourshahid O, Rismanchi M, et al. H1N1 influenza infection complicated with diabetic ketoacidosis. *Arch Iran Med*. 2012 Jan; 15(1): 55-8.
20. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2009 Jul; 64(7): 567-72. doi: 10.1136/thx.2008.106286.
21. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(5): 442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
22. Zhang X, Xu X, Jiao X, Wu J, Zhou S, Lv X. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 576916. doi: 10.1155/2013/576916.
23. Samson SI, Konty K, Lee WN, Quisel T, Foschini L, Kerr D, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Jan; 15(1): 44-52. doi: 10.1177/1932296819883340.
24. Machado A, Santos AJ, Kislaya I, Larrauri A, Nunes B. Understanding influenza vaccination among Portuguese elderly: the social ecological framework. *Health Promot Int*. 2020 Dec 1; 35(6): 1427-1440. doi: 10.1093/heapro/daaa011.
25. Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):1853-1866. doi:10.1080/21645515.2018.1446719.

26. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, Millett C. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2016 Oct 4; 188(14): E342-E351. doi: 10.1503/cmaj.151059.
27. CDC. Flu & People with Diabetes.
28. WHO. Influenza (Seasonal).
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1; 45(Suppl 1): S46-S59. doi: 10.2337/dc22-S004.
30. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. 2023 Jun 5; 14: 100327. doi: 10.1016/j.jvax.2023.100327.
31. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A, Tabar C; QHD00011 study team. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2; 17(12): 5475-5486. doi: 10.1080/21645515.2021.1983387.