

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Baixos níveis de 25(OH)D₃ aumentam significativamente a mortalidade dos
pacientes idosos com fraturas de baixa energia cinética da extremidade proximal
do fêmur tratados cirurgicamente**

Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra

Porto Alegre, 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

Baixos níveis de 25(OH)D₃ aumentam significativamente a mortalidade dos pacientes idosos com fraturas de baixa energia cinética da extremidade proximal do fêmur tratados cirurgicamente

Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Galia

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2020

'Não há fatos eternos, como não há verdades absolutas'

- Friedrich Nietzsche

'No vive más quien más años vive, sino quien con
superior maestría multiplica y repite los elementos de su
actividad espiritual'

José Luis Bado

Rio de Janeiro, julho 1977

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus netos porque, em sua doçura, me ensinaram o real sentido do Tempo.

AGRADECIMENTOS

À minha *Alma Mater*, UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela forma carinhosa com que me recebeu este filho que retornou para enfrentar seus anseios acadêmicos

Aos Professores do Doutorado da UFRGS que com alegria e empatia me conduziram nos caminhos da informação completando e estimulando minhas ferramentas de aprendizado

Ao Professor Doutor Carlos Roberto Galia, amigo, colega, professor e orientador que permitiu e facilitou minha jornada até este momento

Aos Professores Doutores Leandro Totti Cavazzola e Brasil Silva Neto pela excepcional participação na Qualificação de minha Tese

Ao Professor Carlos Américo de Barros e Vasconcelos Giesta, grande Professor, Mestre e Mentor

À ULBRA - Universidade Luterana do Brasil por manter aceso meu desejo de aprender educando; educar aprendendo

À minha família de uma forma geral por entender os momentos de afastamento

Às minhas filhas, Nelma e Victória, pela doçura de suas maduras observações

À minha mãe, Lia Rosa Zeballos de Guerra, por estimular o contraditório e a busca acadêmica do saber

Ao meu pai, Ramón Marcelo Guerra, por me ensinar que a mediocridade não é uma opção

À Dra. Maria Isabel Pozzi Guerra, minha esposa e companheira, por entender e apoiar os momentos de afastamento que esta jornada exigiu

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	Pág. 08
LISTA DE TABELAS E FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA	Pág. 11
LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO ORIGINAL	Pág. 12
RESUMO	Pág. 13
ABSTRACT	Pág. 15
INTRODUÇÃO	Pág. 16
REVISÃO DA LITERATURA	Pág. 18
7.1. Estratégia para a Localização e Seleção de Artigos	Pág. 18
7.2. Revisão da Literatura	Pág. 19
JUSTIFICATIVA	Pág. 25
OBJETIVOS	Pág. 29
METODOLOGIA	Pág. 30
10.1. Amostra	Pág. 30
10.2. Dados coletados	Pág. 31
10.3. Testes Estatísticos	Pág. 31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 32
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS	Pág. 40
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS	Pág. 58

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Anestesia Geral
AHEI	Alternative Healthy Eating Index
APQ	Artroplastia Parcial do Quadril
AR	Anestesia Regional
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATQ	Artroplastia Total do Quadril
ATQ-CDM	Artroplastia Total do Quadril com Componentes de Dupla Mobilidade
BMD	Bone Mineral Density
CHS	Cardiovascular Health Study
CMG	Comanejo Geriátrico
CMOG	Comanejo Orto-Geriátrico
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DEIS	Departamento de Estadísticas e Información de Salud
DII	Dietary Inflammatory Index
DM	Diabete Mellitus
DP	Doença de Parkinson
DRC	Doença Renal Crônica
EM	Esclerose Múltipla
EUA	Estados Unidos da América
FCF	Fratura Colo Femoral
FE	Fixador Externo
FEPF	Fratura da extremidade proximal do fêmur
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FT4	T4 (Tiroxina) Livre

FxO	Fraturas Osteoporóticas
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBP	Inibidores da Bomba de Prótons
IC	Intervalo de Confiança
IMAE	Instituto Médico Altamente Especializado
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMS	Mini-Mental State
MNA	Mini Nutritional Assessment
MP2,5	Material Particulado 2,5µm
MrOS	Osteoporotic Fracture in Men International Study
MT	Manejo Tradicional
OR	Odd Ratio
PO	Pós-Operatório
PPVIA	Pacientes Portadores do Vírus de Imunodeficiência Adquirida
PubMed	Serviço da U. S. National Library of Medicine (NLM)
RAFI	Redução Aberta e Fixação Interna
RDW	Red cell Distribution Width
RR	Relative Risk
RS&MtAn	Revisão Sistemática em Metanálise
SAPORI	São Paulo Osteoporosis Risk Index
SAPOS	São Paulo Osteoporosis Study
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin

SINCA	Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
UP	Úlcera de Pressão
Vit. C	Vitamina C
Vit. D	Vitamina D

2. LISTA DE TABELAS E FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA E JUSTIFICATIVA

Tabela Revisão Bibliográfica

Tabela 1	Resultados das estratégias para seleção dos artigos da pesquisa no PubMed, SciELO e LILACS	Pág. 18
----------	--	---------

Figuras da Revisão Bibliográfica

Fig. 1	Taxas Mortalidade conforme faixa etária	Pág. 21
Fig. 2	Gráfico da rede de medicamentos	Pág. 24
Fig. 3	Evolução das internações por fratura de fêmur	Pág. 25
Fig. 4	Evolução dos custos	Pág. 26
Fig. 5	Pirâmides Etárias no Brasil e no RS	Pág. 27
Fig. 6	Diagrama de Fluxo de seleção de pacientes	Pág. 30

3. LISTA DE TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO ORIGINAL

Artigo em Inglês

Table 1	Baseline characteristics of patients	Pág. 54
Table 2	Incidence of 1-year mortality among patients undergoing hip fracture surgery, stratified by preoperative serum vit D levels, Porto Alegre, Brazil	Pág. 56
Fig. 1	Flow diagram of participant inclusion	Pág. 57
Fig. 2	Institutional protocol of management of proximal femoral fractures in older adults	Pág. 57
Fig. 3	Bar plot of 1-year mortality rate and Vit D3 level	Pág. 57

Artigo em Português

Tabela 1	Características da amostra	Pág. 75
Tabela 2	Ocorrência de mortalidade em 1 ano entre pacientes submetidos a cirurgia de fratura do quadril em relação aos níveis séricos de Vit. D pré-operatória, em Porto Alegre, Brasil	Pág. 77
Fig. 1	Diagrama de Fluxo de seleção de pacientes	Pág. 78
Fig. 2	Algoritmo tratamento FEFP	Pág. 79
Fig. 3	Bar Plot taxa 1-ano mortalidade rate e níveis de Vit. D3 ..	Pág. 80

4. RESUMO

Introdução:

As fraturas de baixa energia cinética comprometendo a extremidade proximal do fêmur de pacientes com mais de 60 anos de idade têm taxas de incidência muito elevadas com alto risco de mortalidade. Desta forma, torna-se muito importante identificar quais são os fatores pré-operatórios que associados a esse desfecho. Sabidamente, entre outros baixos níveis de 25(OH)D₃ estão relacionados com mortalidade em todos os cenários médicos.

Objetivo:

O objetivo de nosso estudo é avaliar a associação dos níveis de 25(OH)D₃ e o desfecho mortalidade em pacientes com mais de 60 anos tratados cirurgicamente para a correção de fraturas da extremidade proximal do fêmur em nossa região geográfica.

Método:

Coorte prospectiva de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de fraturas da extremidade proximal do fêmur. Por ocasião da admissão, foi medidos níveis de Vit. D, entre outros dados. Os pacientes foram acompanhados durante um período mínimo de 1 ano para registrar a ocorrência ou não de mortalidade.

Resultados:

Um total de 236 pacientes fecharam critérios de inclusão, porém 27 não tiveram a Vit. D medida na admissão. Assim, 209 pacientes foram incluídos no estudo com uma média etária dos sobreviventes de 79.5 anos \pm 7.6 e no grupo que faleceram no primeiro ano pós-operatório de 80.7 anos \pm 8.2 ($p = 0.346$). Os níveis de 25(OH)D₃ dos pacientes que sobreviveram foram significativamente superiores em relação aos que faleceram ($p=0,003$). Após o ajuste com a variáveis albumina, sexo e idade, observamos que níveis inferiores a 12,5 ng/mL são fatores de risco significativo independentemente de mortalidade (OR ajustado: 7,6 IC 95%: 2,35 a 24,56)

Conclusão:

Nossos dados sugerem que níveis de 25(OH)D₃ abaixo de 12,5 ng/mL aumentam significativamente e independentemente o risco de mortalidade no primeiro ano pós-operatório dos pacientes submetidos a correção cirúrgica de fratura de baixa energia cinética da região proximal do fêmur de pacientes com mais de 60 anos de idade em nossa região geográfica. Por outro lado, a albumina baixa também mostra associação significativa com o desfecho mortalidade nesses pacientes. Os demais fatores, em nossa amostra, não revelaram associações significativas.

Palavras-chave: albumina, idoso, geriátrico, fraturas do quadril, mortalidade, estado nutricional, Vitamin D

5. ABSTRACT

Background: Low-energy fractures of the proximal femur in patients over age 60 years carry a high risk of mortality. It is essential to identify which preoperative factors influence this outcome. Low serum levels of 25(OH)D₃ are known to be associated with mortality.

Objective: To evaluate the relationship between 25(OH)D₃ levels and fatal outcome in patients over age 60 years undergoing surgical repair of proximal femoral fractures in a specific geographic region.

Design: Prospective cohort of patients undergoing surgical repair of proximal femoral fractures. On admission, vitamin D levels were measured, among other parameters. Patients were followed for a minimum period of 1 year, and incident mortality was recorded.

Results: A total of 236 patients met the inclusion criteria, but 27 did not have vitamin D measured at admission. Thus, 209 patients were included in the study, with an average age of 79.5 ± 7.6 years among survivors and 80.7 ± 8.2 years among those who died in the first postoperative year ($P = 0.346$). The 25(OH)D₃ levels of survivors were significantly higher than those of patients who died ($P = 0.003$). After adjusting for the variables albumin, sex, and age, 25(OH)D₃ levels below 12.5 ng/mL were significant risk factors regardless of mortality (adjusted OR: 7.6; 95%CI: 2.35 to 24.56)

Conclusions: Our data suggest that levels of 25(OH)D₃ below 12.5 ng/mL significantly and independently increase the risk of mortality in the first postoperative year of patients undergoing surgical correction of low kinetic energy fracture in the proximal region of the femur of patients over 60 years of age in our geographic region. On the other hand, low albumin also shows a significant association with the mortality outcome in these patients. The other factors, in our sample, did not reveal significant associations.

Keywords: albumin, elderly, geriatric, hip fracture, mortality, nutritional status, vitamin D

6. INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo, tanto do ponto de vista individual quanto populacional(1). Pela primeira vez na história, a maior parte das pessoas viverá mais de 60 anos. Assim, em 2050, o mundo terá mais de 2 bilhões de pessoas com mais de 60 anos(2).

Com o envelhecimento, o aumento da incidência das fraturas da extremidade proximal do fêmur (FEPF) é bem conhecido. No entanto, recente estudo(3) mostra que se pode observar um decréscimo do risco de FEPF em pessoas que agora estão alcançando faixas etárias que seriam de maior risco. Essa queda de risco não está relacionada exclusivamente com as melhores técnicas médicas, mas também com melhores hábitos, particularmente com a queda de consumo de bebidas alcoólicas e a diminuição do tabagismo.

Nesse sentido, MCMURTRY e SASSER, afirmam que o envelhecimento e suas consequências devem ser tratados de forma interdisciplinar e multiprofissional(4). Esta afirmação é absolutamente verdadeira quando pensamos na FEPF no idoso. Entender e tratar essa entidade de forma integrada está associado a menores taxas de mortalidade(5).

Por isso, as equipes de manejo integrado das FEPF devem ter as melhores informações sobre todos os aspectos relacionados a esta condição. Por estes motivos, fatores relacionados aos desfechos mortalidade, funcionalidade e refraturas devem ser analisados.

Muitos fatores aumentam o risco do paciente com FEPF. Alguns não podem ser modificados por ações profiláticas ou terapêuticas. Outros podemos controlar, como controlar o tempo entre a fratura e a correção cirúrgica e, assim, prevenir maiores complicações(6)

Outros fatores controláveis e que podem modificar os desfechos são nutricionais. Entre eles, níveis pré-operatórios de Vit. D e albumina podem estar relacionados com piores desfechos clínicos em pacientes com FEPF(7,8). Sabidamente, baixos níveis de Vit. D leva a aumento da fragilidade dos pacientes(9). Importa saber que a existência de baixos níveis de Vit. D em outras condições não traumáticas também alteram seus desfechos clínicos(10–14)

Por outro lado, as FEPF estão relacionadas com baixos níveis de Vit. D(15,16) e com piores prognósticos(17). A associação entre baixos níveis de Vit. D e o desfecho mortalidade após o tratamento cirúrgico das FEPF no idoso foi demonstrada(18–20). No

entanto, não existem fortes evidências que suportem qual o nível abaixo do qual os riscos de mortalidade são significativamente elevados.

O objetivo de nosso estudo é estudar a relação entre níveis pré-operatórios de 25(OH)D₃ e o desfecho mortalidade no período de um ano após o tratamento cirúrgico das FEPF no idoso.

7. REVISÃO DA LITERATURA

7.1 ESTRATÉGIAS PARA A LOCALIZAÇÃO E SELEÇÃO DE ARTIGOS

A revisão da literatura focou nos aspectos epidemiológicos, nos fatores de risco e na mortalidade após o tratamento cirúrgico das fraturas da extremidade proximal do fêmur e, finalmente, na relação entre as FEPP e a Vit. D. A busca dos artigos foi realizada entre janeiro de 2018 a outubro de 2020 e envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), SciELO e LILACS.

Foram revisados todos os trabalhos que retornaram nas buscas. Incluímos estudos com pacientes idosos com fraturas da extremidade proximal do fêmur considerando estudos na língua inglesa, espanhol e em português. Foram excluídos estudos com amostras constituídas por crianças, adultos jovens, fraturas de alta energia cinética, cartas comentadas, resumos de congressos, opiniões de especialistas, estudos experimentais, casos clínicos, sem resumo disponível ou artigo não disponível e que não tivessem relação com nosso estudo.

Na busca avançada no PubMed a busca se ateve às revisões sistemáticas com metanálise (RS&MtAn); na base SciELO usamos a opção "Resumo"; e, na busca no LILACS usamos a opção "palavras do resumo".

Após a localização dos artigos, realizamos leitura dos *abstracts* para confirmar a adequação à busca. Os artigos podem aparecer mais de uma vez por apresentarem aspectos diferentes de nossa busca. Se o artigo apareceu em mais de uma base de dados para a mesma busca, foi relacionado apenas em uma das bases.

A Tabela 1 apresenta o número de artigos de cada base utilizados nesta revisão

Tabela 1. Número de artigos selecionados na pesquisa no PubMed, SciELO e LILACS.

<i>Palavras-Chave</i>	<i>PubMed</i>	<i>SciELO</i>	<i>LILACS</i>
<i>hip fracture and epidemiology</i>	7	2	4
<i>hip fracture and risks</i>	12	2	0
<i>hip fracture and mortality</i>	19	6	7
<i>hip fracture and vitamin D</i>	3	2	0

7.2 REVISÃO DA LITERATURA

A incidência de FEFP variou muito de acordo com o país e com o autor. GAVILÁNEZ (21), por exemplo, encontrou 123 casos / 100.000 na costa equatoriana. VERONESI (22), por outro lado, afirma que a incidência equatoriana, considerando o país como um todo, foi a menor do mundo com 55 casos / 100.000 habitantes. Além disso, ele também informa que a maior incidência é na Dinamarca com 439 casos / 100.000 habitantes. Na Coreia do Sul, KIM (23) relata que incidência de FEFP cresceu de 159,1/100.000 em 2008 para 181,5/100.000 em 2012 com um crescimento populacional de 2,3%, mas com um número de habitantes acima de 50 anos, 70 anos e 90 anos em crescimento nos próximos 10 anos, com taxas muito altas (27%, 42,2% e 101,7%, respectivamente).

SARDUY levantou que em Cuba, um país tropical, existe um aumento do número de casos na primavera em primeiro lugar e no inverno em segundo lugar (24)

Trinta por cento de todas as FEFP ocorrem na China em consequência do volume populacional com uma etnia com elevada prevalência de osteoporose (22).

No Brasil, PETERLE (25) publicou um estudo descritivo sócio-demográfico coletando dados do DataSUS. Analisando dados de internação de 480.652 pacientes, encontrou uma taxa total de mortalidade durante a internação de 5%. Esse percentual foi aumentando conforme a faixa etária, de 1,83% nos pacientes entre 60 e 64 anos de idade até 7,24% nos pacientes acima dos 80 anos de idade. Em todas as faixas etárias, houve um maior percentual nos pacientes do sexo masculino com uma relação média homem/mulher de 1,13/1.

Em relação aos fatores de risco, a história de trauma prévio é fator relevante na FEFP. HARVEY (26) realizou uma metanálise de publicações que acompanharam indivíduos participantes do estudo MrOS em Hong Kong (n=1669), Suécia (n=1823) e EUA (n=4365) e concluíram que a história de queda é fator de risco independente do escore FRAX. De forma semelhante, VENTO BENEL (27) estudou 99 pacientes com idade superior a 65 anos (idade média, 83,51 ± 9,2 anos) e relatou que história de fratura prévia era significativamente associada ao desfecho mortalidade tanto na análise bivariada (OR 4,9 IC 95% [1,57 - 11,16] p=0,004) quanto nos modelos multivariados (OR 3,663 IC 95% [1,366 - 9,821] p=0,010).

Em nosso meio, ROCHA (28) afirma que $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ foi o fator mais associado com o risco de FEFP. Por outro lado, outros autores (29, 30) afirmam que as FEFP ocorreram com menos frequência nos obesos ($p=0,047$).

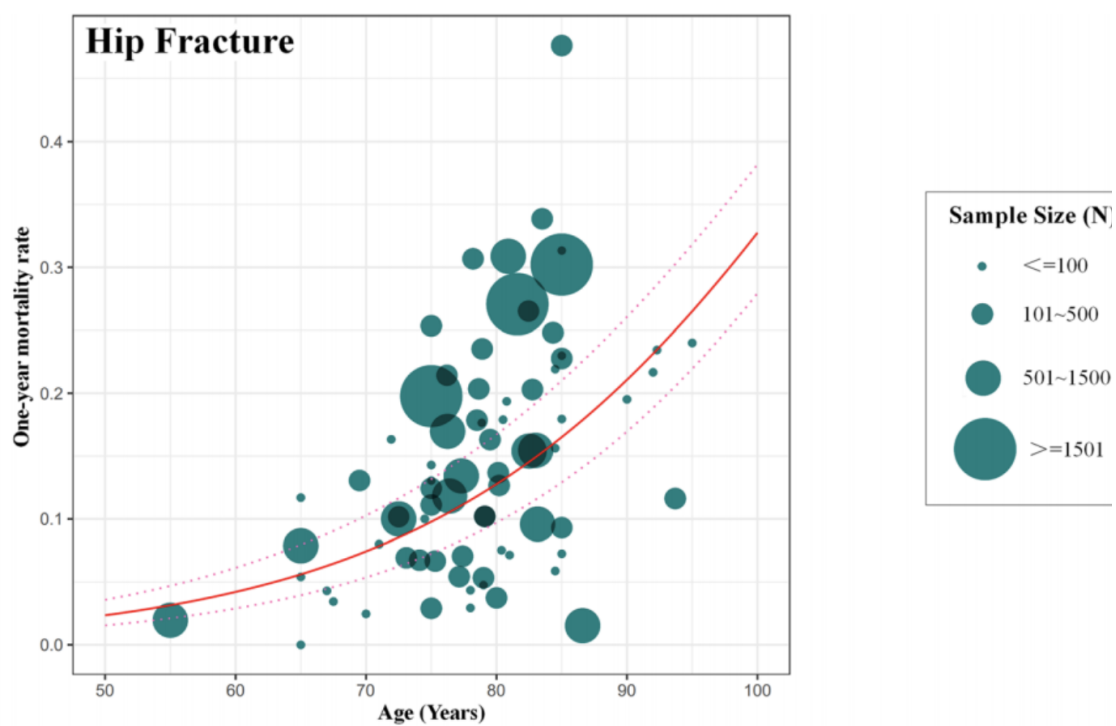
Diversos estudos avaliaram associações entre nutrição e FEFP. Alguns autores afirmam que existe relação entre uma dieta de baixa qualidade e risco de FEFP, assim como associações entre qualidade de dieta e qualidade de desfechos clínicos (7, 31, 32).

Na mesma linha, diversos autores (8, 33) realizaram estudos comparando a ingestão de alimentos lácteos e as FEFP. Os resultados foram inconstantes ora mostrando que não existe associação, ora revelando significâncias estatísticas com o consumo de algum alimento lácteo (leite, queijos e iogurtes)

O aporte de vitaminas também foi relacionado com as FEFP. Ingestão superior a 471 mg/dia foi relacionada com um risco 34% menor de FEFP (34). Como veremos com mais detalhes adiante, níveis de Vit. D estão associados com as FEFP (35).

A mortalidade é o desfecho duro mais impactante na evolução das FEFP. Autores publicaram taxas de mortalidade intra-hospitalar (21, 36) que variaram de 3,09% e 11,9%; em 30 dias (37) com taxa de 7,1% e em um ano com taxas que variaram de 11% a 38,8% (38, 39, 40, 41). Vários estudos mostraram diversos fatores de risco controláveis para mortalidade: rotinas mais ou menos agressivas de transfusão de sangue (42, 43), algoritmos de manejo (44 45, 46), tempo fratura-cirurgia (6, 47), anestesia regional ou geral (48 49), tipos de artroplastia ou de fixação das fraturas (50, 51, 52, 53, 54), volume cirúrgico quer seja do serviço ou do cirurgião (55); e não controláveis como a faixa etária (56) (Fig. 1) e a demência (57)

Fig. 1 - Taxas Mortalidade conforme faixa etária



Cui Z et al. Arch Osteoporos 2019

Em relação à Vit. D e as FEPF, alguns trabalhos declararam a existência de associações enquanto outros não conseguiram encontrar associações significativas. SPINELLI et al (58) compararam pacientes com fratura do colo femoral (22 pacientes) e pacientes com artrose quadril (31 pacientes). Não encontraram diferença entre os níveis médios de Vit. D dos dois grupos.

GONZÁLEZ et al (59) analisaram a evolução da Vit. D no paciente admitido para tratamento de FEPF. Para isso, coletou amostra de sangue nas primeiras horas de internação e oito dias depois. Um estado nutricional normal foi observado na internação em 70,5% dos pacientes calculado pelo MNA. Em média, os pacientes 608 UI/dia de Vit. D. Não houve diferença de níveis de Vit. D e o nível de atividade funcional ($p=0,362$). Por outro lado, pacientes com pior escore cognitivo ($MMS < 24$, $p=0,04$). Na admissão, os níveis de Vit. D eram baixos (12,04 ng/mL). Na segunda amostra, os níveis de Vit. D estavam significativamente mais baixos ($p=0,001$). Tanto nas análises univariadas quanto nas multivariadas, os níveis de Vit. D diminuem do dia 1 em relação ao dia 8 ($p=0,045$; $p=0,042$ respectivamente).

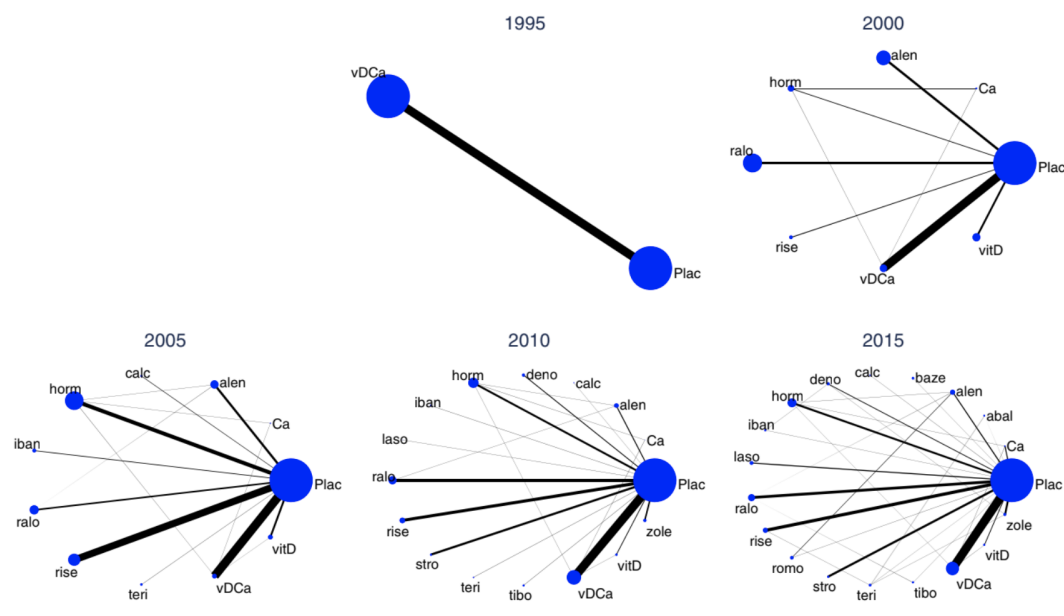
BOLLAND et al (35) realizaram uma RS&MtAn para avaliar o efeito da suplementação de Vit. D nos desfechos quedas e fraturas. Analisando 20 ensaios clínicos (36.655 indivíduos), a suplementação de Vit. D não demonstrou fator de proteção para o risco de FEPF (RR 1,11 IC 95% [0,97 - 1,26]).

HU et al (60) realizaram uma RS&MtAn em rede para avaliar o risco de fraturas e diferentes concentrações de Vit. D associada ou não a outros fármacos. Incluíram 25 ensaios com 43.510 participantes. Quatro cenários terapêuticos foram estudados. A: ≥ 800 mg/dia de Cálcio; B: < 800 mg/dia de Cálcio; C: ≥ 800 UI/dia Vit. D; D: < 800 UI/dia de Vit. D e a combinação desses esquemas. As metanálises não demonstraram diferenças significativas em nenhum dos cenários terapêuticos.

KATAOKA (61) realizaram uma RS&MtAn em rede para comparar a evolução do entendimento da prevenção medicamentosa das fraturas osteoporóticas (Fig. 2). O autor, dessa forma, analisou os efeitos do uso da Vit. D associada ao Cálcio (entre outros) comparando com placebo na prevenção das fraturas do quadril. Em 1995, a Vit. D a associação teve um efeito protetor (OR 0,75 IC 95% [0,59-0,95]). No ano 2000, o efeito protetor da Vit. D com Cálcio foi de (OR) 0,75 (IC 95% [0,60 - 0,95]). Em 2005, o OR de Vit. D e Cálcio foi de 0,68 (IC95% [0,59-0,90]). Em 2010, o OR foi de 0,80 com um IC 95% entre 0,69 e 0,93. Finalmente, em 2015, o efeito protetor da associação da Vit. D

e o Cálcio em comparação ao Placebo teve um OR de 0,80 com um IC95% entre 0,70 e 0,93. A partir de 2005, a qualidade da informação segundo o GRADE foi moderada.

Fig. 2 - Gráfico da rede de medicamentos



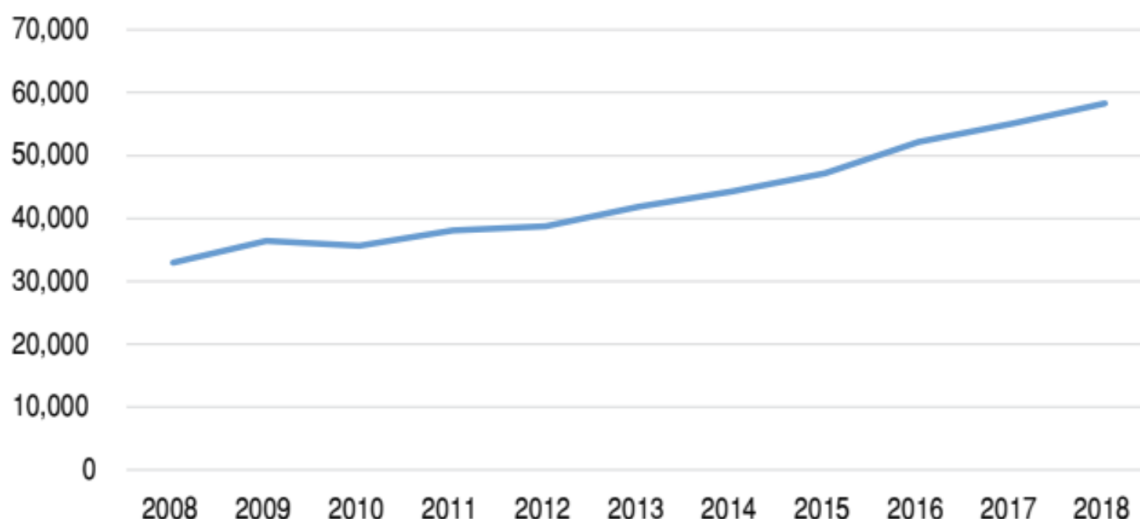
Cada nó representa uma droga; o tamanho do nó é proporcional ao número de participantes. As linhas representam as comparações; a espessura das linhas representa o número de ensaios.

Kataoka Y et al (61)

8. JUSTIFICATIVA

A incidência de fraturas do fêmur em idosos no Brasil estão aumentando constantemente (Fig. 3). Da mesma forma, os gastos decorrentes do tratamento desses casos crescem de forma paralela (Fig. 4). (25)

Fig. 3 - Evolução das internações por fratura de fêmur



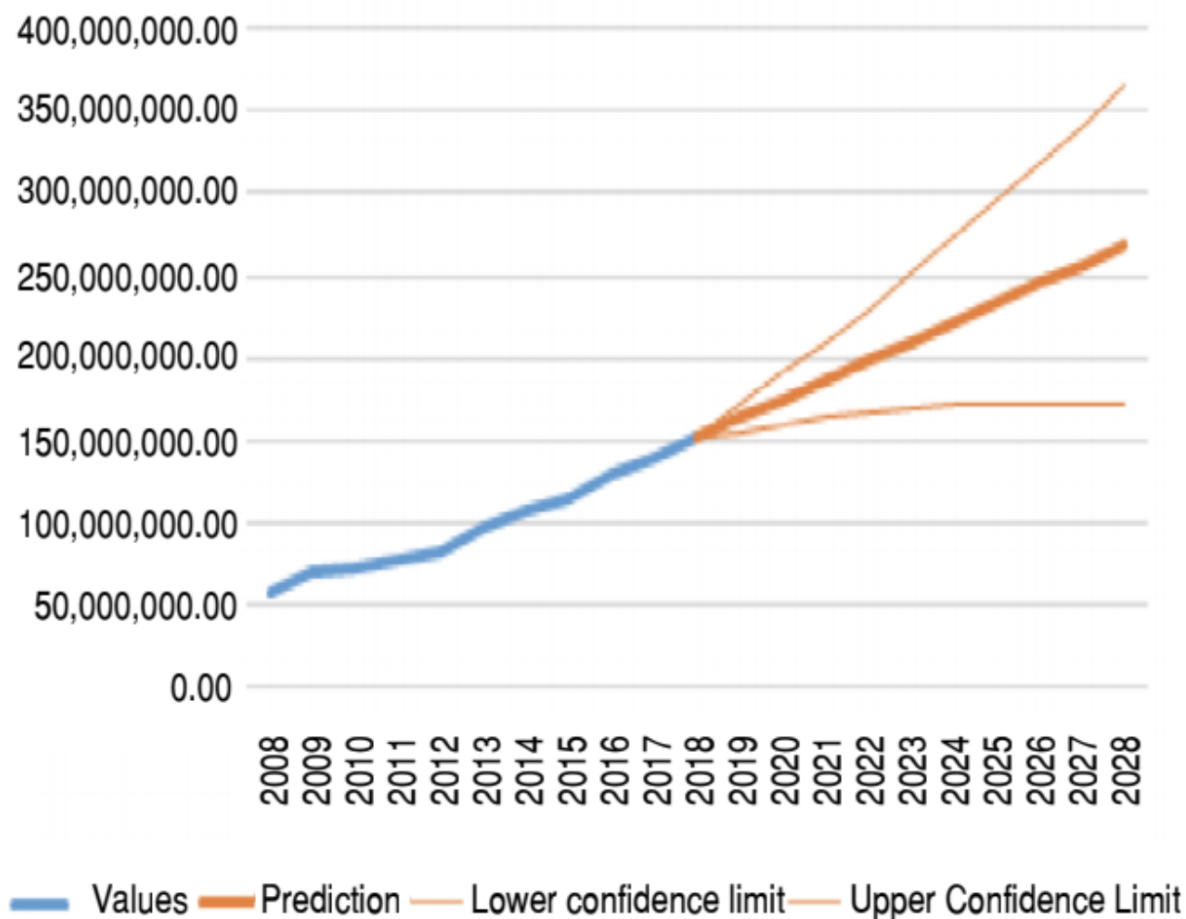
Número de hospitalizações por fraturas do fêmur em paciente maiores de 60 anos no Brasil

Fonte: DataSUS; IBGE

No Rio Grande do Sul, de 2008 a 2018, tivemos 39.164 internações para tratamento de fraturas do fêmur em pacientes acima de 60 anos de idade com 1699 mortes no período intra-hospitalar (4,34%) e um custo total de R\$ 83.187.062,01. Esses dados são apenas os registrados no DataSUS (25).

A prevalência da osteoporose no Brasil em pessoas de etnia branca é alta(62). No Rio Grande do Sul, por outro lado, temos uma população de etnia predominantemente branca. Enquanto no Brasil, 48% das pessoas se declararam brancas (47% dos homens e 49% das mulheres), no Rio Grande do Sul, 83% das pessoas se declararam brancas (83% dos homens e 84% das mulheres). Se considerarmos apenas a faixa etária acima de 60 anos, o Rio Grande do Sul tem 87% de pessoas autodeclaradas brancas (87% dos homens e 88% das mulheres) (63).

Fig. 4 - Evolução dos custos



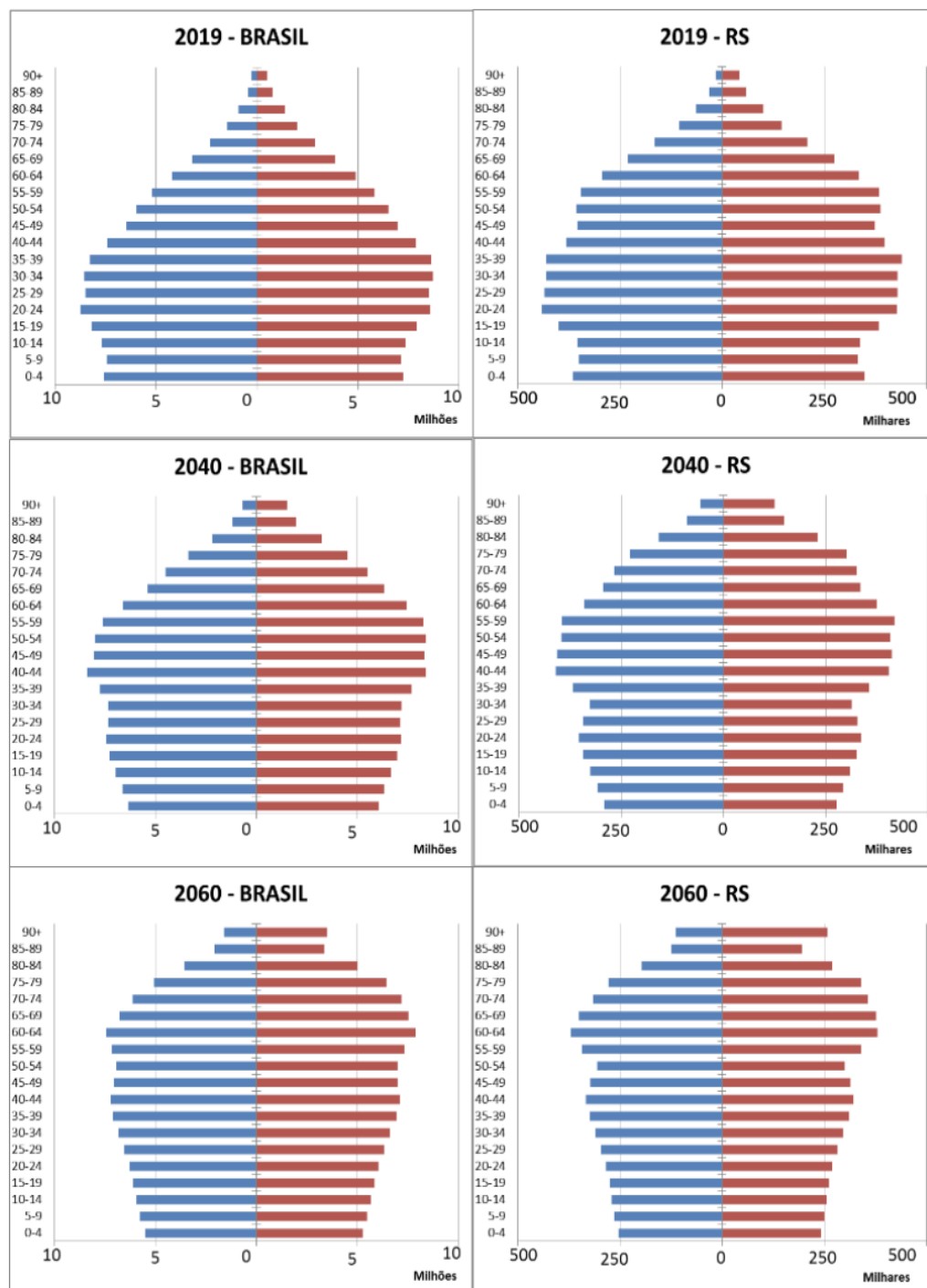
Projeção de Custos para as fraturas do fêmur em pacientes acima de 60 anos

Fonte: DataSUS; IBGE. Em Reais

Por outro lado, importa as modificações atuais e projetadas das pirâmides etárias do Brasil e do Rio Grande do Sul. A Fig. 5 mostra o aumento significativo da população mais idosa nas próximas décadas.

Fig. 5 - Pirâmides Etárias no Brasil e no RS

Projeções populacionais no Brasil e no Rio Grande do Sul — 2019, 2040 e 2060



Projeções populacionais no Brasil e no Rio Grande do Sul — 2019, 2040 e 2060

Fonte IBGE (64)

Finalmente, sabemos que a quanto maior a latitude (Norte ou Sul), maior será a inclinação solar e menor a capacidade dos raios ultravioletas iniciarem o processo metabólico de formação da Vit. D (65). O Rio Grande do Sul está entre os 27° 14' 42" SUL (Alpestre) e 33°41'28" SUL de Latitude. Especificamente Porto Alegre está 30° 1' 40" SUL. Por isso, a inclinação de raios solares é maior em nossa região.

Dessa forma, quando agrupamos as características acima, um estudo sobre a associação de fraturas da extremidade proximal do fêmur no idoso em nossa região adquire uma importância estratégica muito grande para nossa saúde pública.

9. OBJETIVOS

O objetivo principal de nosso estudo é avaliar a existência ou não de associação dos níveis de 25(OH)D₃ e o desfecho mortalidade após a correção cirúrgica de pacientes com mais de 60 anos que sofreram fraturas da extremidade proximal do fêmur em nossa região geográfica.

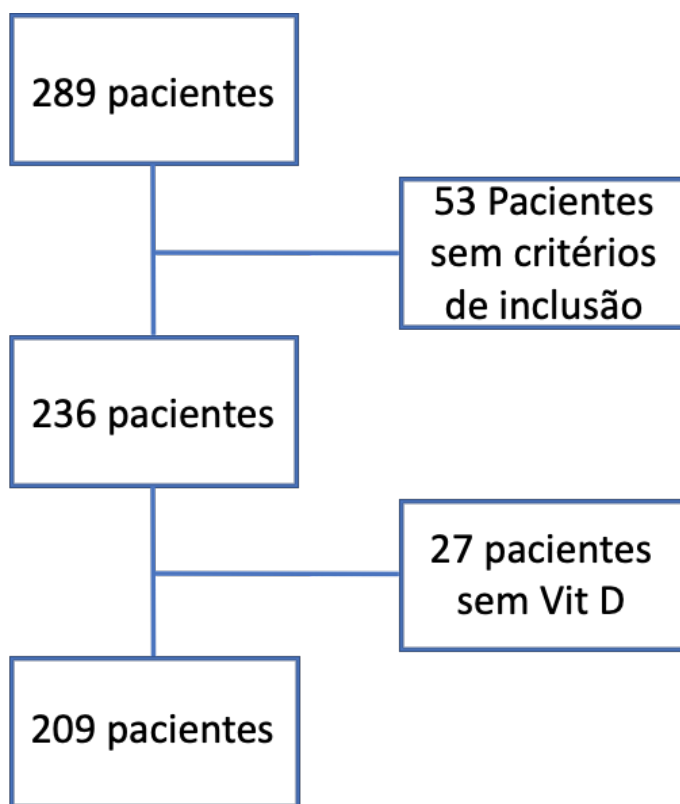
O objetivo secundário é avaliar se existe associação entre as outras variáveis declaradas na Metodologia e o desfecho mortalidade em um ano.

10. METODOLOGIA

10.1 AMOSTRA

Esta pesquisa é a continuação de um estudo caso-controle que realizamos (66) no Hospital Universitário de Canoas. Após a publicação desses resultados, outros pacientes foram incorporados à coorte. Após os critérios de inclusão e de exclusão, 236 pacientes foram estudados. Vinte e sete pacientes não tiveram os níveis de Vit. D registrados. Dessa forma, 209 pacientes foram incorporados aos estudos (Fig. 6).

Fig. 6 - Diagrama de Fluxo de seleção de pacientes



Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes com fraturas do quadril de baixa energia, acima de 60 anos de idade, tratados cirurgicamente entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. Pacientes com refraturas, traumas de alta energia, não deambuladores e com enfermidades infecciosas concomitantes foram excluídos. Da mesma forma, foram excluídos os pacientes tratados de forma não cirúrgica por falta de condições clínicas.

10.2 DADOS COLETADOS

Todos os pacientes estudados tiveram os níveis séricos de diversos fatores coletados no momento da internação. Além dos dados antropológicos gerais, foram coletadas informações sobre tabagismo e etilismo; registramos informações sobre demência prévia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes (DM), insuficiência renal (IR), síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), hepatite, delírio, trombose venosa profunda (TVP), peso, altura, proteína C-Reativa (PCR), Vit. D, Albumina, Ureia, Creatinina, Glicose, leucograma, hemograma. Um cardiologista rotineiramente calculava o escore de Lee.

10.3 TESTES ESTATÍSTICOS

Tamanho da Amostra

Considerando que a taxa de mortalidade do grupo com Vit. D > 20 ng/mL seja de 20% e os do grupo com Vit. D ≤ 15 ng/mL de 40%, 82 pacientes por grupo proporcionarão um poder estatístico de 80% com um erro de dupla cauda do Tipo I de 0,05. Para permitir um modelo estatístico, a amostra deve ser acrescida de 20%. Assim, nosso estudo foi desenhado para incluir uma amostra total de 200 pacientes (100 pacientes por grupo).

Análises Estatísticas.

Dados contínuos foram descritos com média e desvio padrão. Quando a distribuição não foi normal, usamos mediana e intervalo interquartil. Dados categóricos foram apresentados usando o número (n) e percentuais. Comparações simples entre os grupos foram calculados com Teste t de Student, Teste Mann-Whitney ou teste exato de Fisher de acordo com o tipo de variável. Para avaliar a associação entre a Vit. D e a mortalidade em 1 ano, usamos odds ratios e intervalo de confiança de 95%. Com a finalidade de controlar e ajustar o efeito de potenciais fatores de confusão, um modelo de regressão logística foi utilizado. As variáveis controladas foram aquelas que mostraram associações significativas com o desfecho mortalidade em nossa amostra. Também incluímos as variáveis idade e sexo porque vários autores relatam associações estatisticamente significativa desses fatores com o desfecho mortalidade em um ano. P-valores abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados usando IBM-SPSS versão 25.0 (Chicago, IL, USA).

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leeson GW. The Growth, Ageing and Urbanisation of our World. *Population Ageing* 2018 Jun 29;11(2):107–15.
2. Ageing and health [Internet]. [cited 2020 Oct 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
3. Swayambunathan J, Dasgupta A, Rosenberg PS, Hannan MT, Kiel DP, Bhattacharyya T. Incidence of Hip Fracture Over 4 Decades in the Framingham Heart Study. *JAMA Intern Med* 2020 Jul 27
4. Łuszczynska M. *Researching Ageing: Methodological Challenges and Their Empirical Background*. Taylor & Francis Group; 2020. 352 p
5. Rapp K, Becker C, Todd C, Rothenbacher D, Schulz C, König H-H, et al. The Association Between Orthogeriatric Co-Management and Mortality Following Hip Fracture. *Dtsch Arztebl Int* 2020 Jan 24;117(4):53–9.
6. Chang W, Lv H, Feng C, Yuwen P, Wei N, Chen W, et al. Preventable risk factors of mortality after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:320–8.
7. Li S, Zhang J, Zheng H, Wang X, Liu Z, Sun T. Prognostic Role of Serum Albumin, Total Lymphocyte Count, and Mini Nutritional Assessment on Outcomes After Geriatric Hip Fracture Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Arthroplasty* 2019 Jun;34(6):1287–96
8. Hidayat K, Du X, Shi B-M, Qin L-Q. Systematic review and meta-analysis of the association between dairy consumption and the risk of hip fracture: critical interpretation of the currently available evidence. *Osteoporos Int* 2020 Aug;31(8):1411–25.
9. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020 Jul 30;12(8).
10. Tsai T-Y, Kuo C-Y, Huang Y-C. The association between serum vitamin D level and

risk and prognosis of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Aug;34(8):1722–9

11. Huang D, Lei S, Wu Y, Weng M, Zhou Y, Xu J, et al. Additively protective effects of vitamin D and calcium against colorectal adenoma incidence, malignant transformation and progression: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2020 Aug;39(8):2525–38

12. Gholami F, Moradi G, Zareei B, Rasouli MA, Nikkhoo B, Roshani D, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Nov 7;19(1):248

13. Razavi Khorasani N, Moazzami B, Zahedi Tajrishi F, Mohammadpour Z, Rouhi F, Alizadeh-Navaei R, et al. The Association Between Low Levels of Vitamin D and Clinical Outcomes in Critically-Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol* 2019 Oct 11;1–15

14. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017 Feb 16;12(2):e0170791

15. Wang N, Chen Y, Ji J, Chang J, Yu S, Yu B. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020 Feb 27;15(1):81.

16. Feng Y, Cheng G, Wang H, Chen B. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int* 2017 May;28(5):1641–52.

17. Zhu K, Lewis JR, Sim M, Prince RL. Low Vitamin D Status Is Associated With Impaired Bone Quality and Increased Risk of Fracture-Related Hospitalization in Older Australian Women. *J Bone Miner Res* 2019 Nov;34(11):2019–27

18. Toldy E, Salamon A, Kálmán B, Ágota K, Horváth D, Lócsei Z. Prognostic Relevance of Circulating 25OHD Fractions for Early Recovery and Survival in Patients with Hip

Fracture. *J Clin Med Res* 2018 Aug 1;7(8)

19. Whiting SJ, Li W, Singh N, Quail J, Dust W, Hadjistavropoulos T, et al. Predictors of hip fractures and mortality in long-term care homes in Saskatchewan: Does vitamin D supplementation play a role? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020 Jun;200:105654

20. Lee G-H, Lim J-W, Park Y-G, Ha Y-C. Vitamin D Deficiency Is Highly Concomitant but Not Strong Risk Factor for Mortality in Patients Aged 50 Year and Older with Hip Fracture. *J Bone Metab* 2015 Nov;22(4):205–9

21. López Gavilánez E, Chedraui P, Guerrero Franco K, Marriott Blum D, Palacio Riofrío J, Segale Bajaña A. Fracturas osteoporóticas de cadera en adultos mayores en Ecuador 2016. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2018 [cited 2020 Oct 13];10(2):63–70

22. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury* 2018 Aug;49(8):1458–60.

23. Kim B-S, Lim J-Y, Ha Y-C. Recent Epidemiology of Hip Fractures in South Korea. *Hip Pelvis* 2020 Sep;32(3):119–24

24. Sarduy AG, Piñeiro SM, González MHL, Cuevas RM. Incidencia de fracturas de cadera según estación del año en el noroeste de Villa Clara. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*. 2019 Dec 10 [cited 2020 Oct 13];33(1)

25. Peterle VCU, Geber JC, Darwin W, Lima AV, Bezerra PE, Novaes MRCG. INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY BY FEMUR FRACTURES IN OLDER PEOPLE: A DECADE-LONG STUDY IN BRAZILIAN HOSPITALS. *Acta Ortop Bras* 2020 May;28(3):142–8

26. Harvey NC, Odén A, Orwoll E, Lapidus J, Kwok T, Karlsson MK, et al. Falls Predict Fractures Independently of FRAX Probability: A Meta-Analysis of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res* 2018 Mar;33(3):510–6

27. Vento Benel RF, Salinas Salas C, De la Cruz Vargas JA. FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MALA EVOLUCIÓN EN PACIENTES OPERADOS DE FRACTURA DE CADERA MAYORES DE 65 AÑOS. *RFMH* 2019 Oct 15;19(4):84–94

28. Rocha VM, Gaspar HA, Oliveira CF de. Fracture risk assessment in home care patients using the FRAX® tool. *Einstein* 2018 Sep 6;16(3):eAO4236
29. Nunes Cavalcante Castro BA, Torres Dos Reis Neto E, Szejnfeld VL, Szejnfeld J, Marvulle V, de Medeiros Pinheiro M. Could obesity be considered as risk factor for non-vertebral low-impact fractures? *Adv Rheumatol* 2018 Dec 13;58(1):42
30. G R Neri S, S Oliveira J, B Dario A, M Lima R, Tiedemann A. Does Obesity Increase the Risk and Severity of Falls in People Aged 60 Years and Older? A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020 Apr 17;75(5):952–60
31. Caicedo-Correa SM, Aruachan-Torres SA, Segura-Valencia AI, Chavarro-Carvajal DA. Asociación del estado nutricional y funcional en ancianos con fractura de cadera. *Acta Med Colomb* 2019 Jan 30;44(1):7–10
32. Panahande B, Sadeghi A, Parohan M. Alternative healthy eating index and risk of hip fracture: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2019 Feb;32(1):98–107
33. Matía-Martín P, Torrego-Ellacuría M, Larrad-Sainz A, Fernández-Pérez C, Cuesta-Triana F, Rubio-Herrera MÁ. Effects of Milk and Dairy Products on the Prevention of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Europeans and Non-Hispanic Whites from North America: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2019 May 1;10(suppl_2):S120–43
34. Zeng L-F, Luo M-H, Liang G-H, Yang W-Y, Xiao X, Wei X, et al. Can Dietary Intake of Vitamin C-Oriented Foods Reduce the Risk of Osteoporosis, Fracture, and BMD Loss? Systematic Review With Meta-Analyses of Recent Studies. *Front Endocrinol* 2019;10:844
35. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018 Nov;6(11):847–58
36. Dinamarca Montecinos J, Améstica Lazcano G, Carrasco Buvinic A. Mortalidad intrahospitalaria en adultos mayores chilenos con fractura de cadera: incidencia, causas

y otros elementos de interés. *Rev Chil Ortop Traumatol* 2018 Sep 20;59(02):041–6

37. Sáez-López P, Ojeda-Thies C, Alarcón T, Pascual AM, Mora-Fernández J, de Villambrosia CG, et al. Registro Nacional de Fracturas de Cadera (RNFC): Resultados del Primer Año y Comparación con otros Registros y Estudios Multicéntricos Españoles. *Rev Esp Salud Pública*. 2019 Oct 93: e1-19

38. Vélez M, Palacios-Barahona U, Arango-Posada MM, Ramos-Castañeda J. [Functional results and complications of the use of the proximal femoral nail in the treatment of intertrochanteric hip fractures]. *Acta Ortop Mex* 2018 May;32(3):126–30

39. Azócar Sanhueza C, González Almonacid J, Quezada Morales J, Sabat Villazón K, Valiente Valenzuela R, Hübner Hoffman C, et al. Fractura de cadera en el paciente mayor de 90 años: nuestro nuevo desafío. *Rev Chil Ortop Traumatol* 2018 Sep 13;59(02):065–71

40. De Borja-Sobrón F, Alonso-Polo B. [Implementation of an integrated clinical process for the care of hip fracture in patients older than 65 years]. *Acta Ortop Mex* 2018 Sep;32(5):263–8

41. Maiche M, Hernández M, Mendoza B. Características y evolución de las fracturas de cadera operadas en el Banco de Prótesis (enero-diciembre 2013). *RMU* 2019 May 5(3):203-211

42. Gu W-J, Gu X-P, Wu X-D, Chen H, Kwong JSW, Zhou L-Y, et al. Restrictive Versus Liberal Strategy for Red Blood-Cell Transfusion: A Systematic Review and Meta-Analysis in Orthopaedic Patients. *J Bone Joint Surg Am* 2018 Apr 18;100(8):686–95

43. Zhu C, Yin J, Wang B, Xue Q, Gao S, Xing L, et al. Restrictive versus liberal strategy for red blood-cell transfusion in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019 Aug;98(32):e16795.

44. Eamer G, Taheri A, Chen SS, Daviduck Q, Chambers T, Shi X, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Jan 31;1:CD012485

45. Moyet J, Deschasse G, Marquant B, Mertl P, Bloch F. Which is the optimal orthogeriatric care model to prevent mortality of elderly subjects post hip fractures? A

systematic review and meta-analysis based on current clinical practice. *Int Orthop* 2019 Jun;43(6):1449–54.

46. Mukherjee K, Brooks SE, Barraco RD, Como JJ, Hwang F, Robinson BRH, et al. Elderly adults with isolated hip fractures- orthogeriatric care versus standard care: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2020 Feb;88(2):266–78

47. Klestil T, Röder C, Stotter C, Winkler B, Nehrer S, Lutz M, et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018 Sep 17;8(1):13933

48. O'Donnell CM, McLoughlin L, Patterson CC, Clarke M, McCourt KC, McBrien ME, et al. Perioperative outcomes in the context of mode of anaesthesia for patients undergoing hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2018 Jan;120(1):37–50

49. Chen DX, Yang L, Ding L, Li SY, Qi YN, Li Q. Perioperative outcomes in geriatric patients undergoing hip fracture surgery with different anesthesia techniques: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019 Dec;98(49):e18220

50. Metcalfe D, Judge A, Perry DC, Gabbe B, Zogg CK, Costa ML. Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for independently mobile older adults with intracapsular hip fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2019 May 17;20(1):226

51. Lewis DP, Wæver D, Thorninger R, Donnelly WJ. Hemiarthroplasty vs Total Hip Arthroplasty for the Management of Displaced Neck of Femur Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty* 2019 Aug;34(8):1837–43.e2

52. Ma H-H, Chou T-FA, Tsai S-W, Chen C-F, Wu P-K, Chen W-M. Outcomes of internal fixation versus hemiarthroplasty for elderly patients with an undisplaced femoral neck fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2019 Oct 11;14(1):320

53. Nantha Kumar N, Kunutsor SK, Fernandez MA, Dominguez E, Parsons N, Costa ML, et al. Effectiveness and safety of cemented and uncemented hemiarthroplasty in the treatment of intracapsular hip fractures. *Bone Joint J* 2020 Sep;102-B(9):1113–21

54. You D, Sepehri A, Kooner S, Krzyzaniak H, Johal H, Duffy P, et al. Outcomes of total hip arthroplasty using dual mobility components in patients with a femoral neck fracture. *Bone Joint J* 2020 Jul;102-B(7):811–21.
55. Wieggers EJA, Sewalt CA, Venema E, Schep NWL, Verhaar JAN, Lingsma HF, et al. The volume-outcome relationship for hip fractures: a systematic review and meta-analysis of 2,023,469 patients. *Acta Orthop* 2019 Feb;90(1):26–32.
56. Cui Z, Feng H, Meng X, Zhuang S, Liu Z, Ye K, et al. Age-specific 1-year mortality rates after hip fracture based on the populations in mainland China between the years 2000 and 2018: a systematic analysis. *Arch Osteoporos* 2019 May 25;14(1):55.
57. Bai J, Zhang P, Liang X, Wu Z, Wang J, Liang Y. Association between dementia and mortality in the elderly patients undergoing hip fracture surgery: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2018 Nov 23;13(1):298
58. Spinelli L de F, Pagnussato F, Ribeiro TA, Guareze FS, Feder MG, Macedo CA de S, et al. Clinical, laboratory and densitometric comparison of patients with coxarthrosis and femoral neck fractures. *Rev Col Bras Cir* 2018 Nov 14;45(5):e1985
59. Carrillo González I, Martínez-Ramírez MJ, Tenorio Jiménez C, Delgado Martínez AD, Aguilar Peña R, Madrigal Cueto R, et al. 25-hydroxyvitamin D levels in the early healing of osteoporotic hip fracture and their relationship with clinical outcome. *Nutr Hosp* 2020 Apr 16;37(2):327–34
60. Hu Z-C, Tang Q, Sang C-M, Tang L, Li X, Zheng G, et al. Comparison of fracture risk using different supplemental doses of vitamin D, calcium or their combination: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2019 Oct 16;9(10):e024595
61. Kataoka Y, Luo Y, Chaimani A, Onishi A, Kimachi M, Tsujimoto Y, et al. Cumulative network meta-analyses, practice guidelines, and actual prescriptions for postmenopausal osteoporosis: a meta-epidemiological study. *Arch Osteoporos* 2020 Feb 23;15(1):21
62. Faisal-Cury A, Zacchello KP. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta ortop bras*

2007;15(3):146–50

63. IBGE, tabela 3175: População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade [Internet]. [cited 2020 Nov 1]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>

64. Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão – RS. Cenário Demográfico: Rio Grande do Sul e Brasil [Internet]. Available from: <https://dee.rs.gov.br/upload/arquivos/202003/03181234-nt-cenario-demografico.pdf>

65. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 Aug;50(4):640–6

66. Guerra MTE, Feron ET, Viana RD, Maboni J, Pastore SI, Castro CC de. Elderly with proximal hip fracture present significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D. *Rev Bras Ortop* 2016 Sep;51(5):583–8

Low serum levels of 25(OH)D₃ significantly increase the risk of death in older adults with hip fractures in southern Brazil

Corresponding author

Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra

mguerraz0105@gmail.com

Phone: +55-51-34779171

Data Sharing: Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made publically and freely available without restriction.

ABSTRACT

Background: Low-energy fractures of the proximal femur in patients over age 60 years carry a high risk of mortality. It is essential to identify which preoperative factors influence this outcome. Low serum levels of 25(OH)D₃ are known to be associated with mortality.

Objective: To evaluate the relationship between 25(OH)D₃ levels and fatal outcome in patients over age 60 years undergoing surgical repair of proximal femoral fractures in a specific geographic region.

Design: Prospective cohort of patients undergoing surgical repair of proximal femoral fractures. On admission, vitamin D levels were measured, among other parameters. Patients were followed for a minimum period of 1 year, and incident mortality was recorded.

Results: A total of 236 patients met the inclusion criteria, but 27 did not have vitamin D measured at admission. Thus, 209 patients were included in the study, with an average age of 79.5 ± 7.6 years among survivors and 80.7 ± 8.2 years among those who died in the first postoperative year ($P = 0.346$). The 25(OH)D₃ levels of survivors were significantly higher than those of patients who died ($P = 0.003$). After adjusting for the variables albumin, sex, and age, 25(OH)D₃ levels below 12.5 ng/mL were significant risk factors regardless of mortality (adjusted OR: 7.6; 95%CI: 2.35 to 24.56)

Conclusions: Our data suggest that levels of 25(OH)D₃ below 12.5 ng/mL significantly and independently increase the risk of mortality in the first postoperative year of patients undergoing surgical correction of low kinetic energy fracture in the proximal region of the femur of patients over 60 years of age in our geographic region. On the other hand, low albumin also shows a significant association with the mortality outcome in these patients. The other factors, in our sample, did not reveal significant associations

Keywords: albumin, elderly, geriatric, hip fracture, mortality, nutritional status, vitamin D.

INTRODUCTION

Fractures of the proximal end of the femur have significant impact both on society (1) and on individual health (2,3). Outcomes of this injury vary widely from country to country (4), from region to region, and across ethnicities (5). In southern Brazil, hip fractures are highly prevalent and carry high mortality rates in the White population (6). Other factors are also important, such as the influence of climate, with a higher incidence of falls and fractures in the winter months (7,8).

Complication rates in these patients sustaining such injuries are high in several settings (9–13). Nevertheless, non-surgical treatment is not an option, since the morbidity and mortality rates with conservative management are even higher than those associated with surgical treatment (14).

These complications are not restricted to physical aspects alone. These patients also experience significant negative impact from an emotional standpoint, as well as on quality of life (15).

The morbidity and mortality rates of this condition vary as a function of several risk factors (16,17). Among these factors, those related to nutritional status interfere with both clinical outcomes and mortality rates (18,19). Low albumin levels are associated with unfavorable outcomes (20).

Low levels of vitamin D are associated with an increased overall risk of fractures in the elderly (21–24). Some studies have analyzed the association between vitamin D and morbidity and mortality after surgical treatment of fractures of the proximal end of the femur (25–28).

Knowing which factors can identify patients at increased risk of mortality provides a better understanding of the clinical conditions that are present in these patients and can improve management of this complex situation. Within this context, the present study was designed to assess the correlation between preoperative serum vitamin D levels and 1-year mortality in older adults (age >60 years) undergoing surgical repair of proximal femoral fractures in the southern region of Brazil.

METHODS

Study design

Prospective cohort.

Participants

This research builds upon a previous case-control study (24). After publication of these results, other patients were included in the cohort. After application of the inclusion and exclusion criteria, 236 additional patients were enrolled. Of these, 27 patients did not have vitamin D levels recorded. Thus, 209 patients were added to the study (**Figure 1**).

Ethics

Written informed consent was obtained from all participants or their caregivers prior to enrollment. All patients or caregivers were contacted by telephone. When no such contact was not possible, we conducted an active search for mortality information in official vital records.

The study protocol was submitted to the relevant Human Subject Research Ethics Committee (IRB equivalent) for approval. The present study was conducted in accordance with Brazilian National Health Council Resolution No. 466/12. IRB approval was received on June 26, 2017 (opinion no. 55714016.0.00005327.). All procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Procedures

All patients were treated following a protocol for the care of older adults with hip fractures. On the day of admission, alongside a routine preoperative workup, serum levels of 25(OH)D₃ and a variety of other parameters were measured. The surgical procedure indicated per protocol (**Figure 2**) was performed by an experienced orthopedic surgeon.

Since the preoperative period, all patients were followed by a team of hospitalists. Upon admission, hospital social workers began an assessment of conditions for each patient's safe return to their place of provenance (home or otherwise). Postoperatively, patients were followed by the hospital Orthopedics and Trauma Surgery service for a minimum period of 1 year.

Outcome Variables

The primary outcome of interest was mortality.

Assessment of Covariates

As noted above, all patients had serum levels of several markers measured at the time of admission. In addition to general anthropological data, information was collected on smoking and alcohol intake; preexisting diagnosis of dementia, hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), hepatitis, delirium, deep vein thrombosis (DVT), weight, height, C-reactive protein (CRP), vitamin D, albumin, urea, creatinine, glucose, and a complete blood count with differential. As per institutional protocol, a cardiologist calculated the score proposed by Lee et al. (29).

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria were patients over 60 years of age who underwent surgical treatment for low-energy hip fractures between January 2015 and December 2016. Patients with refracture, high-energy trauma, who were nonambulatory at baseline, and those with concomitant infectious diseases were excluded. Likewise, patients treated conservatively because they were not clinically well enough for surgery were excluded.

Sample Size

Assuming the 1-year mortality rate to be 20% for the reference group (vitamin D > 20ng/mL) and 40% in the exposed group (vitamin D ≤ 15ng/mL), 82 patients per group would provide a statistical power of 80% with a two-sided type I error of 0.05. To allow for multivariable statistical modeling, sample size was increased by 20%. Therefore, our study was designed to include a total sample of 200 patients (100 patients per group).

Statistical Analysis and Calculations

Continuous data were described using means and standard deviations. When distributional assumptions were rejected, the median and interquartile range were used instead. Categorical data were expressed as counts and percentages. Simple comparisons among groups were performed using Student's *t*-test, the Mann–Whitney rank-sum test or Fisher's exact test according to variable type. To assess the association between vitamin D and 1-year mortality, we used odds ratios and 95% confidence intervals. To control and adjust for the effect of potential confounding factors, a multiple logistic regression model was fit to the data. *P*-values below 0.05 were deemed statistically significant. Data were analyzed using IBM SPSS, Version 25.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTS

Of 289 patients, 236 met all inclusion criteria and 209 had serum collected and vitamin D levels measured (Figure 1). Among the fractures included, 44% were neck of femur fractures, 47% were trochanteric, and 9% were subtrochanteric. During the first postoperative year, 52 patients died, which represents a 1-year mortality rate of 22%. Of these, 44% had neck of femur fractures, 50% had trochanteric fractures, and 3% had subtrochanteric fractures. Nine percent of patients had a BMI <18.5 kg/m². Overall, 61% had vitamin D levels below 20 ng/mL. Vitamin D levels differed significantly between the groups of survivors and those who died within 1 year of surgery (*P* = 0.003). Likewise, patients who died in the first postoperative year had significantly lower levels of albumin than did survivors (*P* = 0.03). There was no significant difference in fracture region, BMI, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, or blood glucose levels between patients who died and those who survived (Table 1).

Regarding vitamin D, 50% of patients with levels below 12.5 ng/mL died (**Figure 3**), with an odds ratio (OR) of 7.40 for mortality (*P* = 0.001). After adjusting for probable confounding effects of age, sex, and albumin level <3 g/dL, the OR was 7.60 (*P* = 0.001) (Table 2).

DISCUSSION

Proximal fractures of the femur are a significant worldwide public health issue. In the past five years, more than 3900 articles with a MeSH Major Topic of *Hip Fracture* have been indexed in MEDLINE(30). However, a search query combining hip fracture and risk factors yields just over 190 articles (31). If the MeSH term *Vitamin D* is added, only 6 results are found (32). Of these, one Spanish study (33) and one German study

(34) tested for correlation between vitamin D levels and risk of mortality in patients with hip fractures. On the other hand, a search query combining '*hip fractures MeSH Major Topic*' and '*mortality MeSH Major Topic*' yields just over 60 indexed articles (35). When restricted to entries with *Vitamin D* in the title or summary, the search yields only one Australian article (36).

To date, there have been no published articles correlating vitamin D levels with mortality rate after hip fracture in South America. Considering that our geographical position is located approximately at the 30th parallel South and the ethnic makeup of Southern Brazil is overwhelmingly (>80%) white (37), studies assessing the effects of vitamin D levels in patients with proximal femur fractures are necessary.

The most striking finding of our study is the significant relationship between 25(OH)D₃ levels <12.5 ng/mL and risk of mortality in the first year after surgical treatment. On the other hand, we also observed a significant relationship between lower levels of albumin and 1-year mortality. However, despite the close relationship between levels of vitamin D and albumin, this strong association of vitamin D with mortality outcomes remained even after results were adjusted for albumin, age, and sex.

The relationship between low levels of Vitamin D and all-cause mortality has been well studied (38,39). Levels below 30 ng/mL are associated with an increased risk of mortality.

Toldy et al. (28), in a prospective study of 199 patients with hip fractures compared with a control group of 102 patients, also found an independent association between lower levels of vitamin D and mortality, even after adjusting for possible confounding variables. This sample of Eastern European individuals showed outcomes very similar to those of our patients.

Whiting et al. (25) used information from a prospective cohort of residents of long-term care facilities. A total of 23,178 individuals were followed, divided into two groups: those who did not take supplemental vitamin D (or took very little) and those who took at least 800 IU/day. Twenty-five percent of the subjects were included in the latter group. This cohort study showed that vitamin D supplementation significantly decreased the risk of mortality in women. In men, there was also a slight decline in risk, but it was not significant (HR 0.94, 95%CI 0.88 to 1.01). Evidently, the study did not assess the relationship of vitamin D levels after fracture and before surgery with risk of mortality. In addition, the sample had a specific social profile (i.e., institutionalized patients).

Nevertheless, this large cohort shows that there is a role for vitamin D as a mediating factor of mortality risk in patients with proximal femoral fractures.

Lee et al. (40) conducted a 1-year follow-up of 489 patients over age 50 years who had sustained hip fractures. Vitamin D levels were measured at admission and found to be insufficient, deficient, or very deficient in 89% of patients. Univariate analyses showed a relationship between low vitamin D levels and mortality, but multivariate analysis did not confirm this relationship. This sample differed from ours for two major reasons. The lower age limit in the Lee et al. study was 50 years, versus 60 years in our cohort. Furthermore, in the Lee et al. study, mean age did not differ significantly between the survivor and nonsurvivor groups.

Fischer et al. (36) collected data from 1,820 patients to ascertain risk factors for mortality during hospitalization for hip fracture repair. Multivariate analyses found 7 variables that independently increase the risk of death during hospitalization, including vitamin D levels <25 nmol/L. Unlike in our study, Fischer et al. did not calculate the mortality rate in the first postoperative year. However, they also note vitamin D as a risk factor.

Menéndez-Colino et al. (33) assessed a cohort of 509 patients over age 65 years who had been treated for proximal fractures of the femur. The authors included vitamin D and parathyroid hormone (PTH) as a single variable, dichotomized into two categories: 1) vitamin D > 20 or vitamin D ≤ 20 and PTH <66 ; and 2) vitamin D ≤ 20 and PTH ≥ 66 . Thus, they evaluated patients with or without secondary hyperparathyroidism. The authors concluded that patients with secondary hyperparathyroidism, i.e., those with CKD, have a higher risk of mortality. They did not calculate vitamin D as an independent risk factor. In 2020, these same authors again used this association as one of the elements of a new preoperative risk score (41).

Fakler et al. (34) followed a cohort of 209 patients with low-energy femoral neck fractures. Despite this limitation regarding the site of fracture, the epidemiological profile of their cohort (sex, average age) was similar to ours. The authors' study concluded that patients with vitamin D levels below 20 ng/mL have a significantly increased risk of death compared to patients with levels above 20 ng/mL. When these data were adjusted for other variables, low levels of vitamin D proved to be an independent predictor of postoperative complications, but not of 1-year mortality. Unlike the present study, in addition to focusing only on femoral neck fractures, the authors stratified vitamin D levels into only two groups (below and above 20 ng/mL).

Our data suggest that levels of 25(OH)D3 below 12.5 ng/mL significantly and independently increase the risk of mortality in the first postoperative year of patients undergoing surgical correction of low kinetic energy fracture in the proximal region of the femur of patients over 60 years of age in our geographic region. On the other hand, low albumin also shows a significant association with the mortality outcome in these patients. The other factors, in our sample, did not reveal significant associations

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury* 2018;49:1458-60.
2. Rapp K, Buchele G, Dreinhofer K, Bucking B, Becker C, Benzinger P. Epidemiology of hip fractures : Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Z Gerontol Geriatr* 2019;52:10-6.
3. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, Sherrington C, Fragility Fracture Network Rehabilitation Research Special Interest G. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr* 2016;16:158.
4. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, Epidemiology IOFWGo, Quality of L. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
5. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, van Staa TP, Cooper C, Harvey NC. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone* 2016;87:19-26.
6. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos* 2019;14:47.
7. Roman Ortiz C, Tenias JM, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *Int J Biometeorol* 2015;59:1511-22.
8. Chow KP, Fong DYT, Wang MP, Wong JYH, Chau PH. Meteorological factors to fall: a systematic review. *Int J Biometeorol* 2018;62:2073-88.
9. Hasan O, Amin M, Rabbani U, Rabbani A, Mahmood F, Noordin S. Do new trainees pose a threat to postoperative complications after hip fracture surgeries? Retrospective cohort of 1045 patients over a decade at a university hospital. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:116-20.
10. Bovonratwet P, Yang BW, Wang Z, Ricci WM, Lane JM. Operative fixation of hip fractures in nonagenarians: is it safe? *J Arthroplasty* 2020 Jun 9 (Epub ahead of print; DOI: 10.1016/j.arth.2020.06.005).
11. Wahlsten LR, Smedegaard L, Brorson S, Gislason G, Palm H. Living settings and

cognitive impairment are stronger predictors of nursing home admission after hip fracture surgery than physical comorbidities A nationwide Danish cohort study. *Injury* 2020;51:2289-94.

12. Hasan O, Amin M, Mahmood F, Rabbani A, Rabbani U, Noordin S. Seasonal influence on postoperative hip fracture complications: Retrospective cohort of more than 1000 patients from a tertiary-care university hospital. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:86-90.

13. Anighoro K, Bridges C, Graf A, Nielsen A, Court T, McKeon J, Schwab JM. From ER to OR: results after implementation of multidisciplinary pathway for fragility hip fractures at a level I trauma center. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2020;11:2151459320927383.

14. Kim SJ, Park HS, Lee DW. Outcome of nonoperative treatment for hip fractures in elderly patients: A systematic review of recent literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020;28:2309499020936848.

15. Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, Malizos KN. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging* 2018;13:143-50.

16. Chang W, Lv H, Feng C, Yuwen P, Wei N, Chen W, Zhang Y. Preventable risk factors of mortality after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018;52:320-8.

17. Sheehan KJ, Sobolev B, Guy P. Mortality by timing of hip fracture surgery: factors and relationships at play. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:e106.

18. Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, Bruyere O, Kanis JA, Martinez JA, Zulet MA. Nutritional status and nutritional treatment are related to outcomes and mortality in older adults with hip fracture. *Nutrients* 2018;10:555.

19. Hidayat K, Du X, Shi BM, Qin LQ. Systematic review and meta-analysis of the association between dairy consumption and the risk of hip fracture: critical interpretation of the currently available evidence. *Osteoporos Int* 2020;31:1411-25.

20. Li S, Zhang J, Zheng H, Wang X, Liu Z, Sun T. Prognostic role of serum albumin, total lymphocyte count, and mini nutritional assessment on outcomes after geriatric hip fracture surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Arthroplasty* 2019;34:1287-96.

21. Wang N, Chen Y, Ji J, Chang J, Yu S, Yu B. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:81.

5BTitle%2FAbstract%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

32. National Library of Medicine. (“hip fractures”[MeSH Major Topic] AND (y_5[Filter])) AND (“risk factor”[Title/Abstract]) AND (y_5[Filter])) AND (“vitamin d”[Title/Abstract]) - Search Results. Internet: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22risk+factor%22%5BTitle%2FAbstract%5D%29+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22vitamin+d%22%5BTitle%2FAbstract%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

33. Menendez-Colino R, Alarcon T, Gotor P, Queipo R, Ramirez-Martin R, Otero A, Gonzalez-Montalvo JJ. Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). *Injury* 2018;49:656-61.

34. Fakler JK, Grafe A, Dinger J, Josten C, Aust G. Perioperative risk factors in patients with a femoral neck fracture - influence of 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein on postoperative medical complications and 1-year mortality. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:51.

35. National Library of Medicine. (“hip fractures”[MeSH Major Topic] AND (y_5[Filter])) AND (“mortality”[MeSH Major Topic]) - Search Results. Internet: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22mortality%22%5BMeSH+Major+Topic%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

36. Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, Smith PN. Usefulness of simple biomarkers at admission as independent indicators and predictors of in-hospital mortality in older hip fracture patients. *Injury* 2018;49:829-40.

37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabela 3175: População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade. Internet: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado> (accessed 22 August 2020).

38. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Marz W, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017;12:e0170791.

39. Pilz S, Grubler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh BO, Verheyen N, Tomaschitz A, Marz W. Vitamin D and Mortality. *Anticancer Res* 2016;36:1379-87.
40. Lee GH, Lim JW, Park YG, Ha YC. Vitamin D deficiency is highly concomitant but not strong risk factor for mortality in patients aged 50 year and older with hip fracture. *J Bone Metab* 2015;22:205-9.
41. Menendez-Colino R, Gutierrez Misis A, Alarcon T, Diez-Sebastian J, Diaz de Bustamante M, Queipo R, Otero A, Gonzalez-Montalvo JI. Development of a new comprehensive preoperative risk score for predicting 1-year mortality in patients with hip fracture: the HULP-HF score. Comparison with 3 other risk prediction models. *Hip Int* 2020;1120700020947954.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of patients.

Characteristics	Alive at 1 year		P
	n=184	n=52	
Mean age, yrs (SD)	79.5±7.6	80.7±8.2	0.346
Female sex, n (%)	139 (76.0)	37 (71.2)	0.474
Fracture region, %			0.693
Neck of femur	81 (44.3)	23 (44.2)	
Intertrochanteric	85 (45.9)	26 (50.0)	
Subtrochanteric	18 (9.8)	3 (5.8)	
BMI ^a , kg/m ² , n (%)	n=153	n=47	0.525
<18.5	17 (11.1)	2 (4.3)	
18.5 to <25.0	87 (56.9)	27 (57.4)	
25.0 to <30.0	39 (25.5)	14 (29.8)	
≥30	10 (6.5)	4 (8.5)	
25-(OH)D ₃ level, ng/mL	n=162	n=47	0.003
< 10	8 (4.9)	11 (23.4)	
10 to <20	85 (52.5)	23 (48.9)	
20 to <30	47 (29.0)	10 (21.3)	
> 30	22 (13.6)	3 (6.4)	
Albumin, g/dL	n=180 3.47±0.63	n=52 3.24±0.78	0.03
	n=178	n=52	
NLR ^b , mg/L	5.14 (3.23; 7.28)	5.55 (3.05; 7.98)	0.703
	n=172	n=44	
CRP ^c	20.8 (4.0; 55.8)	13.7 (4.7; 54.4)	0.694
	n=178	n=51	
BG ^d , mmol/L	132±42	138±74	0.515

^a Body mass index

^b Neutrophil-to-lymphocyte ratio

^c C-reactive protein

^d Blood glucose level

Table 2. Incidence of 1-year mortality among patients undergoing hip fracture surgery, stratified by preoperative serum vitamin D levels, Porto Alegre, Brazil.

Vit D3 level	n	events		OR	95%CI	P *	OR	95%	P
							CI	CI	
0 to < 12.5	42	21	0	7.4	2.43 - 22.51	0.001	7.6	2.35 - 24.56	0.001
12.5 to 25	125	21	6.8	1.49	0.53 - 4.25	0.451	1.46	0.50 - 4.29	0.492
> 25	42	5	1.9	1	-	-	1	-	-
Total	209	47	2.5	-	-	-	-	-	-

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow diagram of participant inclusion.

Figure 2. Institutional protocol for management of proximal femoral fractures in older adults.

DHS, dynamic hip screw; PFN, proximal femoral nail; THR, total hip replacement; PHR, partial hip replacement.

Figure 3. Bar plot of 1-year mortality rate and vitamin D3 level.

Baixos níveis de 25(OH)D₃ aumentam significativamente o risco de morte em pacientes idosos com fraturas do quadril na região sul do Brasil

Título resumido: Baixos níveis de Vit D aumentam mortalidade nas fraturas de quadril

RESUMO

Introdução: As fraturas de baixa energia cinética comprometendo a extremidade proximal do fêmur de pacientes com mais de 60 anos de idade têm alto risco de mortalidade. Desta forma, é muito importante identificar quais são os fatores pré-operatórios que influenciam esse desfecho. Sabidamente, baixos níveis de 25(OH)D₃ estão relacionados com mortalidade.

Objetivos: O objetivo de nosso estudo é avaliar a relação dos níveis de 25(OH)D₃ e o desfecho mortalidade em pacientes com mais de 60 anos tratados cirurgicamente para a correção de fraturas da extremidade proximal do fêmur em nossa região geográfica.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de fraturas da extremidade proximal do fêmur. Por ocasião da admissão, foi medidos níveis de Vit. D, entre outros dados. Os pacientes foram acompanhados durante um período mínimo de 1 ano para registrar a ocorrência ou não de mortalidade.

Resultados: Um total de 236 pacientes fecharam critérios de inclusão, porém 27 não tiveram a Vit. D medida na admissão. Assim, 209 pacientes foram incluídos no estudo com uma média etária dos sobreviventes de 79.5 anos \pm 7.6 e no grupo que faleceram no primeiro ano pós-operatório de 80.7 anos \pm 8.2 ($p = 0.346$). Os níveis de 25(OH)D₃ dos pacientes que sobreviveram foram significativamente superiores em relação aos que faleceram ($p=0,003$). Após o ajuste com a variáveis albumina, sexo e

idade, observamos que níveis inferiores a 12,5 ng/mL são fatores de risco significativo independentemente de mortalidade (OR ajustado: 7,6 IC 95%: 2,35 a 24,56)

Conclusão: Nossos dados sugerem que níveis de 25(OH)D₃ abaixo de 12,5 ng/mL aumentam significativa e independentemente os risco de mortalidade no primeiro ano pós-operatório dos pacientes submetidos a correção cirúrgica de fratura de baixa energia cinética da região proximal do fêmur de pacientes com mais de 60 anos de idade em nossa região geográfica. Por outro lado, a albumina baixa também mostrou associação significativa com o desfecho mortalidade nesses pacientes. Os demais fatores, em nossa amostra, não revelaram associações significativas.

Palavras-chave: albumina, idosos, geriatria, fratura de quadril, mortalidade, estado nutricional, Vitamina D.

INTRODUÇÃO

As fraturas da extremidade proximal do fêmur são uma condição com importante impacto tanto na sociedade (1), quanto na saúde das pessoas (2,3). Esse desfechos variam de país para país (4), de região para região e de etnia para etnia (5). Em nossa região, o Sul do Brasil, temos taxa elevadas de fraturas do quadril com altos percentuais de mortalidade entre a população caucasiana (6). Além disso, existem outros fatores como a influência do clima, com uma maior incidência de quedas e de fraturas no inverno (7,8).

As taxas de complicações que ocorrem nestes pacientes são elevadas em diversos cenários (9–13). Apesar disso, o tratamento não cirúrgico não é uma opção uma vez que as taxas de morbi-mortalidade do tratamento conservador são ainda maiores que as do tratamento cirúrgico (14).

Essas complicações não se restringem apenas ao plano físico. Sob o ponto de vistas emocional e de qualidade de vida, esses pacientes também sofrem um impacto negativo significativo (15).

As taxas de morbi-mortalidade dessa condição variam de acordo com alguns fatores de risco (16,17). Entre esses fatores, os relacionados à condição nutricional interferem com os desfechos clínicos e com as taxas de mortalidades (18,19). Assim, níveis baixos de albumina estão relacionados a desfechos desfavoráveis (20).

E, baixos níveis de Vitamina D, além de estar associados a riscos aumentados de fraturas nos idosos (21–24), alguns estudos analisam a associação entre a Vitamina D e a morbi-mortalidade após o tratamento cirúrgico dos paciente com fraturas da extremidade proximal do fêmur (25–28).

Dessa forma, conhecer quais fatores podem identificar pacientes com risco aumentado de mortalidade permite entender melhor as condições clínicas que estão presentes nesses pacientes assim como melhorar o manejo desta complexa situação.

Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo estudar a correlação entre os níveis séricos pré-operatórios de Vitamina D e o desfecho mortalidade em 1 ano em pacientes com mais de 60 anos submetidos a tratamento cirúrgico de fraturas da extremidade proximal do fêmur na região sul do Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Coorte prospectivo

Participantes

Esta pesquisa é a continuação de um estudo caso-controle que realizamos (24). Após a publicação desses resultados, outros pacientes foram incorporados à coorte. Após os critérios de inclusão e de exclusão, 236 pacientes foram estudados. Vinte e sete pacientes não tiveram os níveis de vitamina D registrados. Dessa forma, 209 pacientes foram incorporados ao estudo (Figura 1).

Ética

Todos os pacientes ou familiares responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os pacientes ou familiares responsáveis foram contatados por telefone. Quando esse contato não foi possível, fizemos a busca ativa de informações sobre a mortalidade nos registros brasileiros oficiais.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos. O trabalho foi desenvolvido conforme preconiza na Resolução nº 466/12

do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e aprovado em 26/06/17 (CAAE: 55714016.0.00005327.).

Procedimentos

Os pacientes foram submetidos a um protocolo de atendimento ao idoso com fratura de quadril. No dia da internação, junto com todos os exames pré-operatórios de rotina para a cirurgia, foram medidos, entre outros, os níveis de 25(OH)D3. O procedimento cirúrgico indicado seguia o protocolo conforme Figura 2 e foi realizado por um cirurgião com experiência nesse tipo de cirurgia.

Desde o pré-operatório, todos os pacientes foram acompanhados por equipes de hospitalistas. No momento da internação, assistentes sociais iniciavam a diagnóstico das condições de retorno para o local de onde o paciente viera. Os pacientes foram acompanhados pela equipe do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do hospital pelo período mínimo de um ano.

Variáveis de desfecho

O desfecho primário foi a mortalidade.

Avaliação das covariáveis

Todos os pacientes estudados tiveram os níveis séricos de diversos fatores coletados no momento da internação. Além dos dados antropológicos gerais, foram coletadas informações sobre tabagismo e etilismo; registramos informações sobre demência prévia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes (DM), insuficiência renal (IR), síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), hepatite, delírio, trombose venosa profunda (TVP), peso, altura, proteína C-Reativa (PCR), Vitamina D, Albumina, Ureia,

Creatinina, Glicose, leucograma, hemograma. Um cardiologista rotineiramente calculava o escore de Lee et al. (29).

Crêterios de inclusão e exclusão

Os cr terios de inclusão foram pacientes com fraturas do quadril de baixa energia, acima de 60 anos de idade, tratados cirurgicamente entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. Pacientes com refraturas, traumas de alta energia, não deambuladores e com enfermidades infecciosas concomitantes foram excluídos. Da mesma forma, foram excluídos os pacientes tratados de forma não cirúrgica por falta de condi es clínicas.

Tamanho da amostra

Partindo do pressuposto de 20% de mortalidade em 12 meses no grupo referência (vitamina D sérica > 20 ng/mL) e 40% no grupo exposi o (vitamina D ≤ 15 ng/mL), seriam necessários 82 pacientes por grupo para obter um poder estatístico de 80% (erro de tipo I = 0,05, teste bicaudal). O cáculo amostral foi expandido em 20% de modo a permitir análise estatística multivariável. Portanto, o tamanho amostral alvo foi de 200 pacientes (n=100/grupo).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão, exceto em caso de d vida em rela o   normalidade da distribui o; utilizou-se então a mediana e o intervalo interquartílico. As variáveis categóricas foram descritas em frequência relativa e absoluta. Para compara es simples entre os grupos, foram utilizados os testes *t* de Student, Mann–Whitney ou exato de Fisher, conforme a distribui o da variável em tela. A associa o entre dosagem sérica de vitamina D e mortalidade em 12 meses foi

demonstrada por meio de *odds ratios* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para controle e ajuste do efeito de possíveis fatores de confusão, foi utilizado um modelo de regressão logística múltipla. Adotou-se um valor de $P < 0,05$ para definição de significância estatística. A análise dos dados foi realizada no *software* IBM SPSS, versão 25.0 (Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

De um total de 289 pacientes, 236 preencheram todos os critérios de inclusão e 209 tiveram os níveis de vitamina D coletados (Figure 1). Entre as fraturas, 44% eram fraturas do colo do fêmur, 47% eram fraturas da região trocantérica e 9% eram fraturas subtrocantéricas. Durante o primeiro ano pós-operatório, 52 pacientes foram a óbito, o que representa uma taxa de 22% de mortalidade em um ano. Destes, 44% tiveram fraturas do colo femoral, 50% se apresentaram com fraturas da região trocantérica e 3% eram pacientes com fraturas subtrocantéricas. Nove por cento dos pacientes tinham IMC menor que $18,5 \text{ kg/m}^2$. Em relação aos níveis de Vitamina D, 61% tiveram níveis de Vitamina D inferiores a 20 ng/mL . Os níveis de Vitamina D entre os grupos que evoluíram para óbito e os que não evoluíram para óbito em 1 ano de PO foram significativamente diferentes ($p=0,003$). Da mesma forma, os pacientes que faleceram no primeiro ano de PO tiveram níveis de albumina significativamente inferiores ($p=0,03$). Não encontramos diferença significativa entre os pacientes que faleceram e os que não faleceram em relação à região da fratura, IMC, relação neutrófilo-linfocitária, proteína C reativa e glicemia (Tabela 1).

Em relação à Vitamina D, nossos dados mostraram que 50% dos pacientes com níveis inferiores a $12,5 \text{ ng/mL}$ foram a óbito (Figura 3) com um Odd Ratio (OR) de 7,40 ($p=0,001$). Quando ajustamos esses valores para prováveis efeitos de confusão das

variáveis idade, sexo, e níveis de albumina menores que 3g/dL, obtivemos um OR de 7,60 (p=0,001) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

As fraturas proximais do fêmur têm uma grande importância na saúde pública mundial. Nos últimos cinco anos, mais de 3900 artigos com '*MeSH Major Topic - Hip Fracture*' foram incluídos no MEDLINE (30). No entanto, quando associamos essa pesquisa a fatores de risco, vemos que um pouco mais de 190 artigos são localizados (31). Se, ainda, associarmos a essa pesquisa o termo *Vitamin D*, temos 6 resultados (32). Desses, 1 artigo espanhol (33) e um artigo alemão (34) fizeram a correlação entre níveis de Vitamina D e o risco de mortalidade dos pacientes com fraturas do quadril. Por outro lado, se associarmos '*hip fractures MeSH Major Topic* e '*mortality MeSH Major Topic*' encontraremos um pouco mais de 60 artigos relatados (35). Quando associamos a *Vitamin D* no título ou no sumário retornaremos com apenas um artigo australiano (36).

Até o presente momento, não encontramos nenhum artigo que relaciona níveis de Vitamina D e taxas de mortalidade na América do Sul. Considerando que nossa posição geográfica encontra-se ao redor do paralelo 30 Sul e nossa variedade étnica com uma composição superior a 80% de brancos (37), estudos que avaliem a efeitos dos níveis de vitamina D em pacientes com fraturas da extremidade proximal do fêmur são necessários.

O resultado mais impactante de nosso estudo é a significativa relação entre níveis menores que 12,5 ng/mL de 25(OH)D₃ e o desfecho mortalidade no primeiro ano após o tratamento cirúrgico. Por outro lado, também observamos uma relação significativa entre menores níveis de albumina e mortalidade em um ano. Porém, apesar da íntima relação entre níveis de vitamina D e albumina, essa forte associação da Vitamina D e o desfecho

mortalidade permanece quando ajustamos esses resultados com a albumina, além da idade e o sexo.

A relação entre baixos níveis de Vitamina D e o desfecho mortalidade em todos os cenários (all-cause mortality) já foi bem estudado (38,39). Nesse sentido, níveis abaixo de 30 ng/mL têm risco aumentado de mortalidade.

Toldy et al. (28), em um estudo prospectivo com 199 pacientes com fraturas do quadril comparados com um grupo controle de 102 pacientes, também encontraram associação independente de níveis menores de Vitamina D e desfecho mortalidade mesmo quando ajustados para possíveis variáveis de confusão. Esse grupo de indivíduos da Europa Oriental mostraram desfechos muito próximos aos nossos.

Whiting et al. (25) usaram informações de uma coorte prospectiva envolvendo pacientes institucionalizados (long-term care facilities). Foram acompanhados 23.178 indivíduos divididos em dois grupos: os que não tomaram Vit. D (ou tomaram muito pouco) e os que tomaram pelo menos 800 UI / dia. Vinte e cinco por cento dos indivíduos foram incluídos no grupo que usou Vit. D. A coorte mostrou que o suplemento de Vitamina D diminui significativamente o risco de mortalidade nas mulheres. Nos homens houve queda de risco, mas não significativo, HR 0.94(0.88 - 1.01). Evidentemente, o estudo não avalia a relação dos níveis de Vit. D após a fratura e antes da cirurgia com o risco de mortalidade. Além disso, o grupo de pacientes acompanhados tem um perfil social específico (pacientes institucionalizados). Porém, essa grande coorte mostra que existe papel para a Vitamina D no risco de mortalidade dos pacientes com fraturas da extremidade proximal do fêmur.

Lee et al. (40), acompanhou por um ano 489 pacientes com mais de 50 anos de idade que sofreram fratura do quadril. Os níveis de Vit. D foram medidos na admissão e 89% dos pacientes apresentaram níveis insuficientes, deficientes ou muito deficientes. As

análises univariadas mostraram relação entre níveis baixos de Vitamina D e a mortalidade, porém a análise multivariada não confirmou essa relação. Trata-se de uma amostra diferente da nossa por duas razões. O limite etário inferior no estudo de Lee et al. é de 50 anos e no nosso é de 60 anos. Por outro lado, no estudo de Lee et al., as médias etárias entre o grupo que sobreviveu e que não sobreviveu são significativamente diferentes.

Fisher et al. (36), coletou dados de 1820 pacientes para determinar os fatores de risco para mortalidade durante a internação para a correção de fratura do quadril. As análises multivariadas encontraram 7 variáveis que independentemente aumentam o risco de morte durante a internação, incluindo níveis de Vitamina D inferiores a 25 nmol/L. Diferente de nosso estudo, Fischer et al. não calculou a taxa de mortalidade no primeiro ano pós-operatório. Mas, também indica a Vitamina D como fator de risco.

Menéndez-Colino et al. (33), realizaram uma coorte com 509 pacientes com idade superior a 65 anos e tratados para fraturas proximais do fêmur. Em relação à Vitamina D, os autores incluíram a Vitamina D em associação ao paratormônio (PTH) como uma variável única e dividiram em duas categorias 1- Vitamina D > 20 OU Vitamina D ≤ 20 E PTH < 66 e 2- Vitamina D ≤ 20 E PTH ≥ 66. Dessa forma, ele avaliou os pacientes com hiperparatireoidismo secundário ou não. Nesse sentido, os autores concluíram que os pacientes com hiperparatireoidismo secundário, ou seja, os que enfermidade renal crônica, têm mais risco de mortalidade. Os autores não calcularam a vitamina D como fator de risco independente. Em 2020, esses mesmos autores utilizaram essa associação com um dos elementos de um novo escore de risco pré-operatório (41).

Fakler et al. (34), acompanhou uma coorte de 209 pacientes com fratura do colo do fêmur de baixa energia cinética. Apesar de uma coorte apenas com pacientes que sofreram fraturas do colo femoral, os dados epidemiológicos (sexo, média etárias) são

semelhantes aos nossos. Esse estudo concluiu que pacientes com níveis abaixo de 20ng/mL têm risco significativamente aumentado de morte em relação aos pacientes com níveis acima de 20 ng/mL. Quando esses dados foram ajustados com outras variáveis, baixos níveis de Vitamina D mostrou ser um fator independente de complicações pós-operatórias, mas não foi um fator independente de mortalidade em um ano. Diferente de estudo, além de focar apenas fraturas do colo femoral, os autores estratificam em apenas dois grupos, abaixo e acima de 20 ng/mL.

Nossos dados sugerem que níveis de 25(OH)D₃ abaixo de 12,5 ng/mL aumentam significativa e independentemente os risco de mortalidade no primeiro ano pós-operatório dos pacientes submetidos a correção cirúrgica de fratura de baixa energia cinética da região proximal do fêmur de pacientes com mais de 60 anos de idade em nossa região geográfica. Por outro lado, a albumina baixa também mostrou associação significativa com o desfecho mortalidade nesses pacientes. Os demais fatores, em nossa amostra, não revelaram associações significativas.

REFERÊNCIAS

1. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury* 2018;49:1458-60.
2. Rapp K, Buchele G, Dreinhofer K, Bucking B, Becker C, Benzinger P. Epidemiology of hip fractures : Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Z Gerontol Geriatr* 2019;52:10-6.
3. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, Sherrington C, Fragility Fracture Network Rehabilitation Research Special Interest G. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr* 2016;16:158.
4. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, Epidemiology IOFWGo, Quality of L. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23:2239-56.
5. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, van Staa TP, Cooper C, Harvey NC. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone* 2016;87:19-26.
6. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos* 2019;14:47.
7. Roman Ortiz C, Tenias JM, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *Int J Biometeorol* 2015;59:1511-22.
8. Chow KP, Fong DYT, Wang MP, Wong JYH, Chau PH. Meteorological factors to fall: a systematic review. *Int J Biometeorol* 2018;62:2073-88.
9. Hasan O, Amin M, Rabbani U, Rabbani A, Mahmood F, Noordin S. Do new trainees

pose a threat to postoperative complications after hip fracture surgeries? Retrospective cohort of 1045 patients over a decade at a university hospital. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:116-20.

10. Bovonratwet P, Yang BW, Wang Z, Ricci WM, Lane JM. Operative fixation of hip fractures in nonagenarians: is it safe? *J Arthroplasty* 2020 Jun 9 (Epub ahead of print; DOI: 10.1016/j.arth.2020.06.005).

11. Wahlsten LR, Smedegaard L, Brorson S, Gislason G, Palm H. Living settings and cognitive impairment are stronger predictors of nursing home admission after hip fracture surgery than physical comorbidities A nationwide Danish cohort study. *Injury* 2020;51:2289-94.

12. Hasan O, Amin M, Mahmood F, Rabbani A, Rabbani U, Noordin S. Seasonal influence on postoperative hip fracture complications: Retrospective cohort of more than 1000 patients from a tertiary-care university hospital. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:86-90.

13. Anighoro K, Bridges C, Graf A, Nielsen A, Court T, McKeon J, Schwab JM. From ER to OR: results after implementation of multidisciplinary pathway for fragility hip fractures at a level I trauma center. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2020;11:2151459320927383.

14. Kim SJ, Park HS, Lee DW. Outcome of nonoperative treatment for hip fractures in elderly patients: A systematic review of recent literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020;28:2309499020936848.

15. Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, Malizos KN. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging* 2018;13:143-50.

16. Chang W, Lv H, Feng C, Yuwen P, Wei N, Chen W, Zhang Y. Preventable risk

factors of mortality after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2018;52:320-8.

17. Sheehan KJ, Sobolev B, Guy P. Mortality by timing of hip fracture surgery: factors and relationships at play. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:e106.

18. Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, Bruyere O, Kanis JA, Martinez JA, Zulet MA. Nutritional status and nutritional treatment are related to outcomes and mortality in older adults with hip fracture. *Nutrients* 2018;10:555.

19. Hidayat K, Du X, Shi BM, Qin LQ. Systematic review and meta-analysis of the association between dairy consumption and the risk of hip fracture: critical interpretation of the currently available evidence. *Osteoporos Int* 2020;31:1411-25.

20. Li S, Zhang J, Zheng H, Wang X, Liu Z, Sun T. Prognostic role of serum albumin, total lymphocyte count, and mini nutritional assessment on outcomes after geriatric hip fracture surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Arthroplasty* 2019;34:1287-96.

21. Wang N, Chen Y, Ji J, Chang J, Yu S, Yu B. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15:81.

22. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and Calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789.

23. Chakhtoura M, Chamoun N, Rahme M, Fuleihan GE. Impact of vitamin D supplementation on falls and fractures-A critical appraisal of the quality of the evidence and an overview of the available guidelines. *Bone* 2020;131:115112.

24. Guerra MTE, Feron ET, Viana RD, Maboni J, Pastore SI, De Castro CC. Elderly with proximal hip fracture present significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D. *Rev Bras Ortop.* 2016;51:583–8.

25. Whiting SJ, Li W, Singh N, Quail J, Dust W, Hadjistavropoulos T, Thorpe LU. Predictors of hip fractures and mortality in long-term care homes in Saskatchewan: Does vitamin D supplementation play a role? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;200:105654.
26. Hao L, Carson JL, Schluskel Y, Noveck H, Shapses SA. Vitamin D deficiency is associated with reduced mobility after hip fracture surgery: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2020;112:613-8.
27. Carrillo González I, Martínez-Ramírez MJ, Tenorio Jiménez C, Delgado Martínez AD, Aguilar Peña R, Madrigal Cueto R. 25-hydroxyvitamin D levels in the early healing of osteoporotic hip fracture and their relationship with clinical outcome. *Nutr Hosp* 2020;37:327-34.
28. Toldy E, Salamon A, Kalman B, Agota K, Horvath D, Locsei Z. Prognostic relevance of circulating 25OHD fractions for early recovery and survival in patients with hip fracture (dagger). *J Clin Med* 2018;7:193.
29. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.
30. National Library of Medicine. “hip fractures”[MeSH Major Topic] - Search Results. Internet:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).
31. National Library of Medicine. “hip fractures”[MeSH Major Topic] AND (y_5[Filter]) AND (“risk factor”[Title/Abstract]) - Search Results. Internet:
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22risk+factor%22%](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22risk+factor%22%22)

5BTitle%2FAbstract%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

32. National Library of Medicine. (“hip fractures”[MeSH Major Topic] AND (y_5[Filter])) AND (“risk factor”[Title/Abstract]) AND (y_5[Filter])) AND (“vitamin d”[Title/Abstract]) - Search Results. Internet: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22risk+factor%22%5BTitle%2FAbstract%5D%29+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22vitamin+d%22%5BTitle%2FAbstract%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

33. Menendez-Colino R, Alarcon T, Gotor P, Queipo R, Ramirez-Martin R, Otero A, Gonzalez-Montalvo JI. Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). *Injury* 2018;49:656-61.

34. Fakler JK, Grafe A, Dinger J, Josten C, Aust G. Perioperative risk factors in patients with a femoral neck fracture - influence of 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein on postoperative medical complications and 1-year mortality. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:51.

35. National Library of Medicine. (“hip fractures”[MeSH Major Topic] AND (y_5[Filter])) AND (“mortality”[MeSH Major Topic]) - Search Results. Internet: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22hip+fractures%22%5BMeSH+Major+Topic%5D+AND+%28y_5%5BFilter%5D%29%29+AND+%28%22mortality%22%5BMeSH+Major+Topic%5D%29&sort=date&filter=datesearch.y_5 (accessed 22 August 2020).

36. Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, Smith PN. Usefulness of simple biomarkers at

admission as independent indicators and predictors of in-hospital mortality in older hip fracture patients. *Injury* 2018;49:829-40.

37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabela 3175: População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade. Internet: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado> (accessed 22 August 2020).

38. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, Marz W, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One* 2017;12:e0170791.

39. Pilz S, Grubler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh BO, Verheyen N, Tomaschitz A, Marz W. Vitamin D and Mortality. *Anticancer Res* 2016;36:1379-87.

40. Lee GH, Lim JW, Park YG, Ha YC. Vitamin D deficiency is highly concomitant but not strong risk factor for mortality in patients aged 50 year and older with hip fracture. *J Bone Metab* 2015;22:205-9.

41. Menendez-Colino R, Gutierrez Misis A, Alarcon T, Diez-Sebastian J, Diaz de Bustamante M, Queipo R, Otero A, Gonzalez-Montalvo JI. Development of a new comprehensive preoperative risk score for predicting 1-year mortality in patients with hip fracture: the HULP-HF score. Comparison with 3 other risk prediction models. *Hip Int* 2020;1120700020947954.

TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes.

Características	Sobreviventes		Mortalidade
	em 1 ano		<i>P</i>
	n=184	n=52	
Idade em anos (média ± DP)	79,5±7,6	80,7±8,2	0,346
Sexo feminino, n (%)	139 (76,0)	37 (71,2)	0,474
Local da fratura, %			0,693
Colo do fêmur	81 (44,3)	23 (44,2)	
Intertrocantérica	85 (45,9)	26 (50,0)	
Subtrocantérica	18 (9,8)	3 (5,8)	
IMC ^a , kg/m ² , n (%)	n=153	n=47	0,525
<18,5	17 (11,1)	2 (4,3)	
18,5 a <25,0	87 (56,9)	27 (57,4)	
25,0 a <30,0	39 (25,5)	14 (29,8)	
≥30	10 (6,5)	4 (8,5)	
25-(OH)D ₃ sérica, ng/mL	n=162	n=47	0,003
< 10	8 (4,9)	11 (23,4)	
10 a <20	85 (52,5)	23 (48,9)	
20 a <30	47 (29,0)	10 (21,3)	
> 30	22 (13,6)	3 (6,4)	
Albumina sérica, g/dL	n=180	n=52	
	3,47±0,63	3,24±0,78	0,03
	n=178	n=52	
RNL ^b , mg/L	5,14 (3,23;	5,55 (3,05;	0,703

	7,28)	7,98)	
	n=172	n=44	
	20,8	(4,0;	
PCR ^c	55,8)	13,7 (4,7; 54,4)	0,694
	n=178	n=51	
Glicemia, mmol/L	132±42	138±74	0,515

^a Índice de massa corpórea.

^b Relação neutrófilo-linfocitária.

^c Proteína C reativa.

Tabela 2. Incidência de mortalidade em 1 ano após tratamento cirúrgico de fraturas da extremidade proximal do fêmur, estratificada por dosagem sérica pré-operatória de vitamina D. Porto Alegre, RS, Brasil.

Vit. D3 sérica	evento			OR	IC 95%	P *	OR	IC	P
	n	s							
0 a < 12,5	42	21	0	7,4	2,43 - 22,51	<0,001	7,6	2,35 - 24,56	0,001
12,5 a 25	125	21	6,8	1,49	0,53 - 4,25	0,451	1,46	0,50 - 4,29	0,492
> 25	42	5	1,9	1	-	-	1	-	-
Total	209	47	2,5	-	-	-	-	-	-

OR: *odds ratio*.

* modelo de regressão logística com ajuste para variáveis de confusão (idade, sexo e albumina sérica ≤ 3 g/dL)

Figura 1. Fluxograma do estudo.

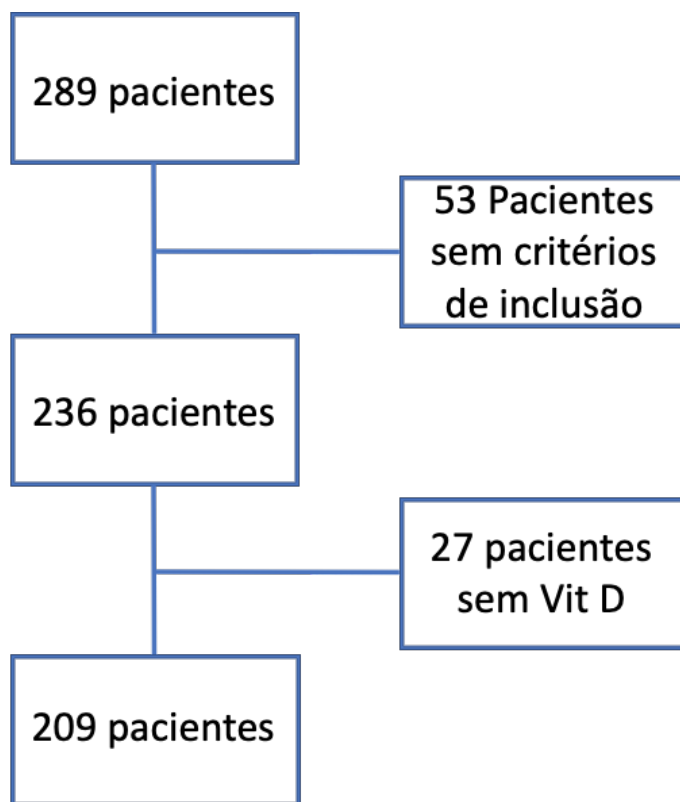


Figura 2. Protocolo de atendimento ao idoso com fratura da extremidade proximal do fêmur.

APQ, artroplastia parcial de quadril; ATQ, artroplastia total de quadril; DHS, *Dynamic Hip Screw*; PFN, *Proximal Femoral Nail*.

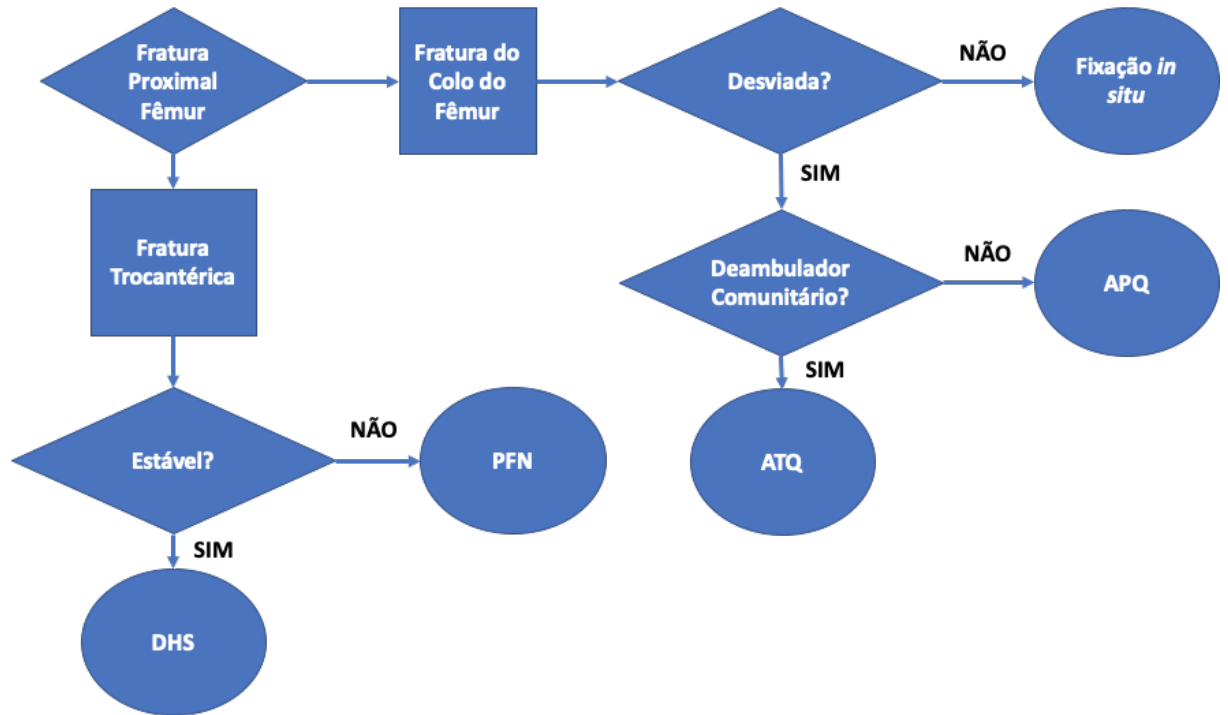


Figura 3. Mortalidade em 12 meses x vitamina D3 sérica.

