

# Baixos níveis séricos de vitamina D aumentam significativamente o risco de morte em idosos com fraturas de quadril: coorte prospectiva

## *Low serum levels of vitamin D significantly increase the risk of death in older adults with hip fractures: a prospective cohort*

MARCELO TEODORO EZEQUIEL GUERRA<sup>1,2</sup> ; MARIO WAGNER<sup>2</sup> ; ALFONSO VARGAS<sup>1</sup> ; CARLOS ROBERTO GALIA<sup>2</sup> .

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a relação entre os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> e o desfecho fatal em pacientes acima de 60 anos submetidos a correção cirúrgica de fratura de quadril. **Métodos:** coorte prospectiva de pacientes submetidos a correção cirúrgica de fraturas de quadril. À admissão, foram medidos os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub>, entre outros parâmetros. Os pacientes foram acompanhados por, pelo menos, um ano e a mortalidade foi registrada. **Resultados:** foram incluídos 209 pacientes no estudo, com média de idade de 79,5 ± 7,6 anos entre os sobreviventes e 80,7 ± 8,2 anos entre os que morreram no primeiro ano de pós-operatório (p=0,346). Os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> dos sobreviventes foram significativamente maiores do que os dos pacientes que morreram (p=0,003). Após o ajuste para variáveis de confusão, níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 12,5ng/mL foram fator de risco significativo, independentemente da mortalidade (OR ajustado 7,6; IC 95% 2,35 24,56). **Conclusões:** níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 12,5ng/mL aumentaram significativa e independentemente o risco de morte no primeiro ano após o reparo cirúrgico de fratura de quadril de baixa energia em pacientes com mais de 60 anos de idade na região geográfica onde este estudo foi realizado. A albumina baixa também teve associação significativa com a mortalidade nesses pacientes. Todos os outros fatores não tiveram associações significativas.

**Palavras-chave:** Albumina. Envelhecimento. Mortalidade. Estado Nutricional. Vitamina D.

### INTRODUÇÃO

As fraturas de quadril têm impacto significativo na saúde, tanto da sociedade<sup>1</sup> quanto individual<sup>2,3</sup>. Os resultados variam amplamente de país para país<sup>4</sup>, de região para região e entre etnias<sup>5</sup>. No sul do Brasil, as fraturas de quadril são altamente prevalentes e apresentam altas taxas de mortalidade na população branca<sup>6</sup>. Outros fatores também são importantes, como a influência do clima, com maior incidência de quedas e fraturas nos meses de inverno<sup>7,8</sup>.

As taxas de morbimortalidade desta condição variam de acordo com diversos fatores de risco<sup>9,10</sup>. Dentre estes, aqueles relacionados ao estado nutricional interferem tanto nos desfechos clínicos quanto nas taxas de mortalidade<sup>11,12</sup>. Níveis baixos de albumina estão associados a resultados desfavoráveis<sup>13</sup>, enquanto níveis baixos de 25(OH)D<sub>3</sub> estão associados a risco geral aumentado de fraturas em idosos<sup>14-17</sup>. Alguns autores

analisaram possíveis associações de 25(OH)D<sub>3</sub> com morbimortalidade após tratamento cirúrgico de fratura de quadril<sup>18,19</sup>.

No atendimento a pacientes idosos com fratura de quadril, conhecer os fatores que podem identificar aqueles com maior risco de morte proporciona melhor entendimento das condições clínicas desses pacientes, o que pode melhorar o atendimento a essa complexa população de pacientes. Nesse contexto, o presente estudo foi desenhado para avaliar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> no pré-operatório e a mortalidade em um ano em idosos (idade >60 anos) submetidos a correção cirúrgica de fratura de quadril na região sul do Brasil.

### MÉTODOS

#### Design de estudo

Coorte prospectiva.

## Participantes

Este estudo baseia-se em estudo primário coorte retrospectivo<sup>17</sup>, sendo que após a publicação desses resultados, outros pacientes foram incluídos na coorte. Os critérios de inclusão foram pacientes com idade >60 anos submetidos a tratamento cirúrgico para fraturas de quadril de baixa energia, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. Excluímos pacientes com refratura, trauma de alta energia ou doenças infecciosas concomitantes, pacientes que não apresentavam níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> medidos no pré-operatório e aqueles que não estavam deambulando no início do estudo.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 236 pacientes foram inscritos. Destes, 27 não tiveram os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> registrados. Portanto, 209 pacientes foram analisados no presente estudo (Figura 1).

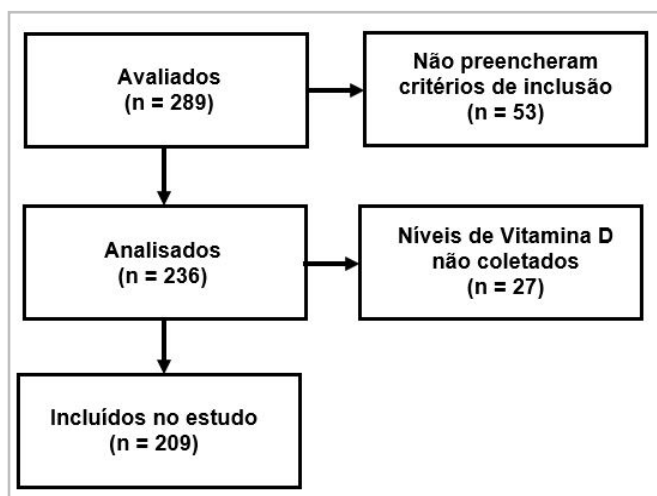


Figura 1. Diagrama de fluxo de inclusão de participantes.

## Ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição (equivalente IRB) em 26 de junho de 2017. O estudo foi realizado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Todos os procedimentos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e com a declaração de Helsinque de 1964 e emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes ou seus

cuidadores antes da inscrição. Pacientes ou cuidadores foram contatados por telefone. Se o contato telefônico não obtivesse sucesso, busca ativa foi realizada para obter informações sobre mortalidade nos registros oficiais.

## Procedimentos

Todos os pacientes foram tratados seguindo protocolo de atendimento a idosos com fratura de quadril. No dia da admissão, juntamente com avaliação pré-operatória de rotina, os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> e outros parâmetros foram medidos. O procedimento cirúrgico indicado por protocolo (Figura 2) foi realizado por cirurgião ortopédico experiente.

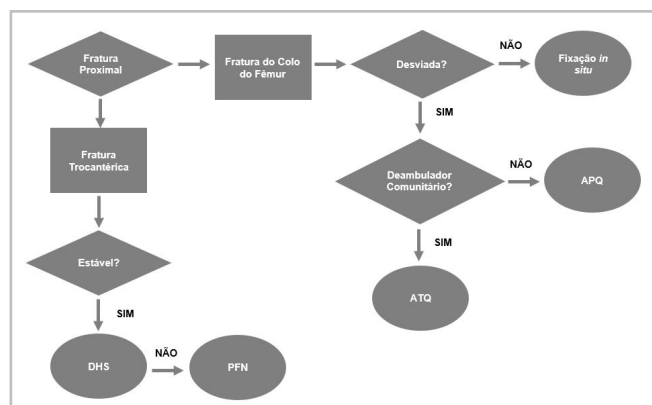


Figura 2. Protocolo institucional para tratamento de fraturas de quadril em idosos. DHS, parafuso de quadril dinâmico; PFN, haste femoral proximal; THR, artroplastia total do quadril; PHR, artroplastia parcial do quadril.

Desde o período pré-operatório, todos os pacientes foram acompanhados por equipe de internistas. À admissão, os assistentes sociais do hospital avaliaram as condições de cada paciente, para garantir retorno seguro ao seu local de origem (casa ou outro lugar). No pós-operatório, os pacientes foram acompanhados pela equipe de Ortopedia e Cirurgia do Trauma do hospital por, pelo menos, um ano.

## Variáveis de Resultado

O principal resultado de interesse foi a mortalidade.

## Avaliação de covariáveis

Como indicado, todos os pacientes tiveram níveis séricos de vários marcadores medidos à admissão. Coletamos informações sobre tabagismo e ingestão de álcool, diagnóstico preexistente de demência, hipertensão, diabetes mellitus, doença renal crônica, AIDS, hepatite, delírio, trombose venosa profunda, peso e altura, proteína C reativa, vitamina D, albumina, ureia, creatinina, glicose e hemograma completo com diferencial. De acordo com o protocolo institucional, um cardiologista calculou o escore de risco de complicações cardíacas proposto por Lee et al<sup>20</sup>.

## Tamanho da Amostra

Assumindo taxa de mortalidade em um ano de 20% para o grupo de referência (25(OH)D<sub>3</sub> sérica >20 ng/mL) e 40% para o grupo exposto (25(OH)D<sub>3</sub> ≤15ng/mL), 82 pacientes por grupo forneceriam poder estatístico de 80%, com um erro tipo I bicaudal de 0,05. Para permitir a modelagem estatística multivariada, o tamanho da amostra foi aumentado em 20%. Portanto, nosso estudo foi desenhado para incluir um total de 200 pacientes (100 pacientes por grupo).

Depois de analisar vários intervalos de níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>, escolhemos os pontos de corte

<12,5ng/mL, 12,5-25ng/mL e >5ng/mL, já que resultaram em intervalos de maior significância estatística.

## RESULTADOS

De 289 pacientes, 236 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 209 tiveram os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> medidos e foram incluídos na presente análise (Figura 1). Entre as fraturas, 44% foram do colo do fêmur, 47% trocantéricas e 9% subtrocantéricas. Cinquenta e dois pacientes morreram durante o primeiro ano pós-operatório, o que representa taxa de mortalidade em um ano de 22%. Destes, 44% tinham fraturas do colo do fêmur, 50% tinham fraturas trocantéricas e 3% tinham fraturas subtrocantéricas. Observamos índice de massa corporal (IMC) <18,5kg/m<sup>2</sup> em 9% dos pacientes. No total, 61% tinham níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 20ng/mL. Os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> foram significativamente maiores nos sobreviventes do que naqueles que morreram até um ano após a operação (p=0,003). Da mesma forma, os níveis de albumina foram significativamente mais baixos em pacientes que morreram no primeiro ano de pós-operatório do que entre os sobreviventes (p=0,03). Não houve diferença significativa para região da fratura, IMC, proporção neutrófilos / linfócitos, proteína C reativa ou níveis de glicose no sangue entre os pacientes que morreram e os que sobreviveram (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes.

Características	Vivo em um ano n=184	Óbito em um ano n=52	p
Idade média, anos (SD)	79,5 ± 7,6	80,7 ± 8,2	0,346
Sexo feminino, n (%)	139 (76,0)	37 (71,2)	0,474
Região de 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)	
IMCa, kg/m <sup>2</sup> , n (%)	n=153	n=47	0,525
<18,5	17 (11,1)	2 (4,3)	
18,5-25,0	87 (56,9)	27 (57,4)	
25,0-30,0	39 (25,5)	14 (29,8)	
≥30	10 (6,5)	4 (8,5)	
Nível de 25(OH)D <sub>3</sub> , ng/mL	n=162	n=47	0,003

<10	8 (4,9)	11 (23,4)	
10 20	85 (52,5)	23 (48,9)	
20 30	47 (29,0)	10 (21,3)	
>30	22 (13,6)	3 (6,4)	
Albumina, g/dL	3,47 ± 0,63 n=178	3,24 ± 0,78 n=52	0,03
RNLb, mg/L	5,14 (3,23; 7,28) n=172	5,55 (3,05; 7,98) n=44	0,703
PCRC	20,8 (4,0; 55,8) n=178	13,7 (4,7; 54,4) n=51	0,694
GSd, mmol / L	132 ± 42	138 ± 74	0,515

<sup>a</sup>Índice de massa corporal.

<sup>b</sup>Razão neutrófilos/linfócitos.

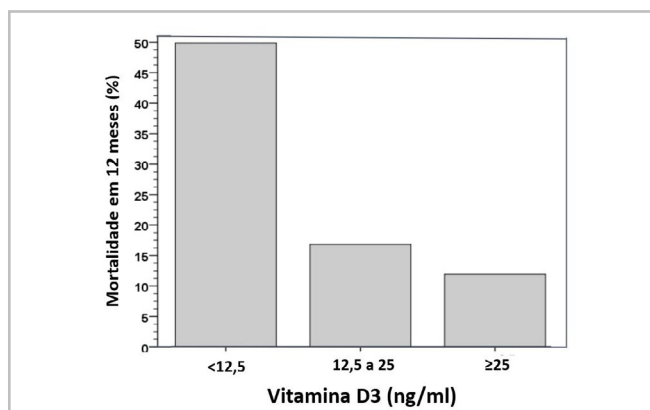
Em relação à 25(OH)D<sub>3</sub>, 50% dos pacientes com níveis abaixo de 12,5ng/mL morreram (Figura 3), com razão de chance (Odds Ratio - OR) de 7,40 para

mortalidade (p=0,001). Após o ajuste para potenciais efeitos de confusão de idade, sexo e nível de albumina <3g/dL, o OR foi de 7,60 (p=0,001) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Incidência de mortalidade em um ano em pacientes submetidos à cirurgia de fratura de quadril, estratificada pelos níveis séricos de vitamina D no pré-operatório, Porto Alegre, Brasil.

Vitamina D3 sérica	n	eventos	%	OR	IC 95%	p	OR*	IC 95%	p
0 12,5	42	21	50	7,4	2,43 - 22,51	<0,001	7,6	2,35 - 24,56	0,001
12,5 25	125	21	16,8	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 obtido em um modelo de regressão logística ajustado para os efeitos de confusão idade, sexo e níveis de albumina sérica ≤3g/dL.



**Figura 3.** Gráfico de barras da taxa de mortalidade em um ano e nível de vitamina D3.

## DISCUSSÃO

A fratura de quadril é importante problema de saúde pública em todo o mundo. Nos últimos cinco anos, mais de 4.846 artigos com termo MeSH principal Hip Fracture foram indexados no MEDLINE. No entanto, consulta de pesquisa combinando termos MeSH principal Hip Fracture e Risk Factors no título resulta em pouco mais de 137 artigos. Com a consulta ("hip fractures" [MeSH Major Topic]) AND ("Vitamin D" [MeSH Major Topic]), apenas um resultado foi encontrado nos últimos cinco anos<sup>21</sup>.

Segundo nos consta, até o momento nenhum estudo associou os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> com a taxa de mortalidade após fratura de quadril na América do Sul. Considerando que nosso estado está geograficamente localizado próximo ao paralelo 30 Sul e a composição étnica da população do sul do Brasil é predominantemente branca (>80%)<sup>22</sup>, estudos avaliando os efeitos dos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> em pacientes com fratura de quadril são necessários. Nossa amostra é semelhante às relatadas anteriormente na literatura em termos de idade e sexo<sup>18,19</sup>.

O achado mais marcante de nosso estudo é a associação significativa entre os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> <12,5ng/mL e o risco de morte no primeiro ano após o tratamento cirúrgico. Também observamos relação significativa entre níveis mais baixos de albumina e mortalidade em um ano. No entanto, apesar da estreita relação entre os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> e albumina, a forte associação dos níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> com os desfechos de mortalidade persistiu mesmo após o ajuste dos resultados para albumina, idade e sexo.

A relação entre baixos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> e mortalidade por todas as causas tem sido bem estudada<sup>23,24</sup>, com níveis inferiores a 30ng/mL associados a risco aumentado de morte. Outros autores também apontaram associações entre níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> e mortalidade. Toldy et al.<sup>19</sup> obtiveram resultados semelhantes aos nossos em estudo caso-controle. Fisher et al.<sup>21</sup> conduziram análise multivariada em que encontraram sete variáveis que independentemente aumentaram a mortalidade hospitalar em pacientes tratados para fratura do quadril, incluindo níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 25nmol/L. Whiting et al.<sup>18</sup>, utilizando dados de coorte de 23,178 indivíduos divididos em um grupo sem suplementação de vitamina D e um grupo com mínimo de 80UI/dia de suplemento de vitamina D, mostraram que, em homens, que sabidamente têm maior risco de mortalidade, a diminuição no risco com a suplementação de vitamina D não foi significativa. Em adição ao viés de seleção relatado no estudo, a suplementação não foi regular, tampouco relacionada aos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>. Lee et al.<sup>25</sup> mostraram relação entre baixos níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> e mortalidade em análise univariada. No entanto, ao contrário de nosso estudo, não observaram relação significativa pela análise multivariada.

Nossos resultados levantam a questão da reposição de vitamina D. Busca ativa no PubMed combinando (“hip fractures”[MeSH Major Topic]) AND (“vitamin D/administration and dosage”[MeSH Major Topic]) retornou três artigos<sup>26-28</sup>. Or et al.<sup>26</sup>, além de outras medidas, implementaram protocolo para administração de 2000UI de vitamina D/dia em pacientes com níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> acima de 20ng/mL. Se os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> estivessem abaixo de 20ng/mL, os pacientes recebiam dose inicial de 75.000UI. Esses pacientes foram monitorados por profissionais de saúde com o propósito de manter a adesão ao protocolo. Apesar da redução nas taxas de mortalidade, os autores reconheceram as fragilidades metodológicas do estudo. Thorpe et al.<sup>27</sup> relataram diminuição no risco de fratura do quadril entre vegetarianas brancas do sexo feminino com a suplementação de vitamina D. No entanto, não investigaram o período pós-operatório, e o perfil demográfico e alimentar da amostra é muito específico. Al-Khalidi et al.<sup>28</sup> concluíram que a suplementação de vitamina D é eficaz na prevenção de fraturas do quadril.

Nosso estudo tem limitações. As especificidades socioeconômicas de nossa região e as características étnicas de nossa população podem ter causado algum viés de seleção. No entanto, acreditamos que essa limitação também represente oportunidade de conhecer o comportamento desses fatores em outros cenários.

Entendemos que a influência da vitamina D sobre os resultados de pacientes com fraturas de quadril necessita ser investigada. Algumas questões permanecem sem resposta: há espaço para a reposição de vitamina D nesses pacientes? Para todos os pacientes? Em que dose? Começando quando? Até quando? O que é a associação de níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> com resultados funcionais? Temos dados suficientes para implementar políticas de reposição pública de vitamina D na população mais idosa? Nossos dados mostraram que a baixos níveis de albumina sérica também estão associados à mortalidade de um ano. Embora os modelos de regressão logística não tenham associado os dois fatores, entendemos que mais estudos são necessários para avaliar o verdadeiro papel da albumina nestes cenários. Finalmente, o nosso estudo teve poder suficiente para nos permitir afirmar que níveis séricos

de albumina inferiores a 3g/dL, bem como níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> menores que 12,5ng/mL, significativa e independentemente aumentam o risco de mortalidade

no primeiro ano após reparo cirúrgico de fratura de quadril de baixa energia em pacientes com mais de 60 anos de idade.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the relationship between 25(OH)D<sub>3</sub> levels and fatal outcome in patients over 60 years of age undergoing surgical repair of hip fractures. **Methods:** prospective cohort of patients undergoing surgical repair of hip fractures. At admission, 25(OH)D<sub>3</sub> levels were measured, among other parameters. Patients were followed for at least 1 year, and incident mortality was recorded. **Results:** 209 patients were included in the study, with a mean 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)D<sub>3</sub> levels of survivors were significantly higher than those of patients who died (p=0.003). After adjusting for confounding variables, 25(OH)D<sub>3</sub> levels below 12.5ng/mL were significant risk factors regardless of mortality (adjusted OR: 7.6; 95% CI: 2.35 to 24.56). **Conclusions:** our data show that serum 25(OH)D<sub>3</sub> levels below 12.5ng/mL significantly and independently increased the risk of mortality in the first year after surgical repair of low-energy hip fracture in patients over 60 years of age in the geographic region where this study was conducted. Low albumin also showed a significant association with mortality in these patients. All other factors had no significant associations.

**Keywords:** Albumins. Aged. Mortality. Nutritional Status. Vitamin D.

## REFERÊNCIAS

- Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury*. 2018;49(8):1458-60. doi:10.1016/j.injury.2018.04.015.
- 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(1):10-6. doi:10.1007/s00391-018-1382-z.
- Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):158. doi:10.1186/s12877-016-0332-0.
- Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239-56. doi:10.1007/s00198-012-1964-3.
- Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ, van den Bergh JP, Geusens P, de Vries F, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*. 2016;87:19-26. doi:10.1016/j.bone.2016.03.006.
- 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(1):47. doi:10.1007/s11657-019-0597-y.
- Roman Ortiz C, Tenias JM, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *Int J Biometeorol*. 2015;59(10):1511-22. doi:10.1007/s00484-014-0945-y.
- Chow KP, Fong DYT, Wang MP, Wong JYH, Chau PH. Meteorological factors to fall: a systematic review. *Int J Biometeorol*. 2018;62(12):2073-88. doi:10.1007/s00484-018-1627-y.
- 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;52:320-8. doi:10.1016/j.ijssu.2018.02.061.
- 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(20):e106. doi:10.2106/JBJS.17.00069.
- Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, Bruyere O, Kanis JA, Martinez JA, et al. Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to

- Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. *Nutrients*. 2018;10(5):555. doi:10.3390/nu10050555.
12. 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(8):1411-25. doi:10.1007/s00198-020-05383-3.
  13. 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(6):1287-96. doi:10.1016/j.arth.2019.02.003.
  14. 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(1):81. doi:10.1186/s13018-020-01603-y.
  15. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
  16. 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. doi:10.1016/j.bone.2019.115112.
  17. Guerra MT, Feron ET, Viana RD, Maboni J, Pastore SI, Castro CC. Elderly with proximal hip fracture present significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D. *Rev Bras Ortop*. 2016;51(5):583-8. doi:10.1016/j.rboe.2016.08.013.
  18. 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;200:105654. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105654.
  19. 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(8):193. doi:10.3390/jcm7080193.
  20. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043.
  21. 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(4):829-40. doi:10.1016/j.injury.2018.03.005.
  22. 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. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado>, August 2020.
  23. 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;12(2):e0170791. doi:10.1371/journal.pone.0170791.
  24. Pilz S, Grubler M, Gaksch M, Schwetz V, Trummer C, Hartaigh BO, et al. Vitamin D and Mortality. *Anticancer Res*. 2016;36(3):1379-87.
  25. 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. doi: 10.11005/jbm.2015.22.4.205.
  26. Or O, Fisher Negev T, Hadad V, Shabtai R, Katzir A, Wei Y, et al. Fracture liaison service for hip fractures: is it a game changer? *Isr Med Assoc J*. 2021;23(8):490-3.
  27. Thorpe DL, Beeson WL, Knutsen R, Fraser GE, Knutsen SF. Dietary patterns and hip fracture in the Adventist Health Study 2: combined vitamin D and calcium supplementation mitigate increased hip fracture risk among vegans. *Am J Clin Nutr*.

2021;114(2):488-95. doi:10.1093/ajcn/nqab095.  
28. Al-Khalidi B, Ewusie JE, Hamid J, Kimball S. Effectiveness and safety of steady versus intermittent high dose vitamin D supplementation

for the prevention of falls and fractures among adults: a protocol for systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027349. doi:10.1136/bmjopen-2018-027349.

Recebido em: 05/05/2021

Aceito para publicação em: 25/10/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: não.

**Endereço para correspondência:**

Marcelo Teodoro Ezequiel Guerra

E-mail: ftludenadai@gmail.com

