

EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE GLICOCORTICOIDES E A PRESENÇA DE FRATURAS? ESTUDO COMPARATIVO EM UM HOSPITAL DE TRAUMA

Is there an association between glucocorticoid use and fractures? A comparative study in a trauma hospital

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho^a, Verônica Maria Pinho Pessoa Melo^{a,*},
Marcelo Tavares Viana^a, Marina Maria Pessoa Melo^a

RESUMO

Objetivo: Avaliar se houve associação entre a ocorrência de fratura após trauma físico e o uso de glicocorticoides nos 12 meses precedentes ao trauma, em crianças e adolescentes atendidos em uma emergência.

Métodos: No período de abril a outubro de 2015 foi conduzido em uma emergência pediátrica um estudo tipo caso controle, em pacientes de 3 a 14 anos incompletos, vitimados por trauma físico, com e sem fratura. Os dados analisados foram obtidos pela consulta dos prontuários, pelo exame físico dos pacientes e por entrevista dos responsáveis, comparando-se uso de glicocorticoides nos últimos 12 meses, características demográficas, índice de massa corpórea, ingestão de leite, intensidade do trauma, prática de exercício físico e tabagismo passivo domiciliar nos dois grupos de pacientes.

Resultados: Estudaram-se 104 pacientes com trauma físico, 50 com fratura e 54 sem fratura. O uso de glicocorticoides ocorreu em 15,4% dos pacientes estudados, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A faixa etária de 10 a 14 anos incompletos, o trauma grave e a prática de exercício físico predominaram entre os pacientes com fratura.

Conclusões: Este estudo não mostrou associação entre o uso prévio de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes. A faixa etária de 10 a 14 anos incompletos, o trauma grave e a prática de exercício físico associaram-se com maior risco para fraturas.

Palavras-chave: Fraturas; Trauma; Glicocorticoides; Crianças; Adolescentes.

ABSTRACT

Objective: To assess the association between traumatic fractures and glucocorticoids taken 12 months prior to a trauma, in children and adolescents seen at an emergency room.

Methods: A case-control study was conducted from April to October 2015, at a pediatric emergency hospital with patients aged 3- to 14 years-old, who had suffered physical trauma. Some of the patients had a fracture and some did not. The data analyzed were obtained from medical records, physical examination of the patients, and interview with the patients' caregivers. Glucocorticoid use in the past 12 months, demographic variables, body mass index, milk intake, trauma intensity, physical activity and smoking in the household were compared between the two patient groups.

Results: A total of 104 patients with physical trauma were studied – 50 had a fracture and 54 did not. Of all the patients, 15.4% had previously used glucocorticoids, and there were no statistically significant differences between the groups. The age range of 10- to 14 years-old, severe trauma and physical activity were more prevalent among patients with a bone fracture.

Conclusions: This study did not find an association between previous glucocorticoid use and the occurrence of fractures in children and adolescents. The age range of 10- to 14 years-old, severe trauma, and physical activity were associated with an increased risk for fractures.

Keywords: Fractures; Trauma; Glucocorticoids; Children; Adolescents.

*Autor correspondente. E-mail: veronicapinho@globo.com (V.M.P.P. Melo).

^aUniversidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Recebido em 19 de abril de 2017; aprovado em 18 de outubro de 2017; disponível on-line em 21 de junho de 2018.

INTRODUÇÃO

Os acidentes têm destaque no perfil de morbidade e mortalidade de crianças e adolescentes. Dados nacionais mostram que 20% dos acidentes ocorrem em crianças, 50–60% em casa e secundários a quedas, com fraturas em de 12,1 a 14,4%.¹ Estudos europeus evidenciam que 30–50% dos jovens sofrerão uma fratura até os 17 anos.^{2–5} Uma rede de fatores intrínsecos e extrínsecos, em adição ao trauma, está envolvida na ocorrência de uma fratura. Uma questão importante é identificar se ela sinaliza fragilidade óssea subjacente, ou seja, osteoporose.

As doenças inflamatórias crônicas associadas ao uso de glicocorticoides (GC) em longo prazo são as principais causas de osteoporose secundária.^{6–9} Na infância e adolescência, esses fármacos são utilizados principalmente para o tratamento da asma, além das doenças reumatológicas e autoimunes. O risco de fratura aumenta sensivelmente após o início da terapia contínua com corticoide, diminuindo na mesma intensidade com a interrupção do tratamento.^{10,11} O excesso desses esteroides desvia o remodelamento ósseo em direção à reabsorção.^{6,10,12}

A adequação nutricional e a relação do tecido ósseo com o tecido muscular possuem papel de destaque na saúde óssea. O cálcio e a vitamina D são fatores nutricionais fundamentais nesse aspecto.¹³ A obesidade possui efeito controverso, mas pode funcionar como estresse mecânico sobre o osso, estimulando o acúmulo mineral e de massa óssea.¹⁴ Fatores genéticos, endócrinos e mecânicos alteram simultaneamente o músculo e o metabolismo ósseo.¹⁵ O músculo em atividade é essencial para a formação e o crescimento ósseo.¹⁶ Entre os fatores ambientais, a nicotina, o principal componente do cigarro, tem sido associada com supressão da osteogênese.¹⁷

Estudos nacionais e regionalizados que analisam a associação de múltiplas variáveis, especialmente o uso de glicocorticoides, com a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes, podem contribuir para a elaboração de medidas preventivas e terapêuticas mais específicas, além de reforçar a conscientização da aplicação mais criteriosa da corticoterapia.

Este estudo, portanto, teve como objetivo verificar se há associação entre o uso de glicocorticoides e a ocorrência de fraturas em crianças e adolescentes atendidos em um hospital de trauma. Além disso, objetivou comparar o perfil demográfico e do trauma, o índice de massa corpórea (IMC), a prática de exercício físico, a ingestão de leite e o tabagismo intradomiciliar nos grupos com e sem fratura.

MÉTODO

No período de abril a outubro de 2015 foi realizado um estudo do tipo caso controle com amostras por conveniência. Crianças e adolescentes que sofreram trauma físico, com ou sem fratura, atendidos na emergência pediátrica do Hospital da Restauração

(Recife, Pernambuco) naquele período foram recrutados para a investigação, a qual foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela direção do hospital. A busca pelos pacientes ocorria duas vezes por semana, incluindo os fins de semana.

Os critérios de inclusão foram:

1. consentimento informado, assinado pelo responsável e por paciente a partir dos 12 anos de idade;
2. ambos os sexos;
3. faixa etária de 3 a 14 anos incompletos;
4. casos: admissão com fraturas espontâneas ou traumáticas, incluindo os traumas com forte impacto e politraumatismo (colisão, atropelamento, capotamento);
5. controles: admissão com trauma, porém sem fraturas atuais nem no passado;
6. ausência de doença óssea primária, neoplasia, doença renal crônica, doença endócrina, síndrome de má absorção.

Após a seleção dos pacientes, cuja idade foi estratificada em três grupos (3–7 anos, 7–10 anos e 10–14 anos), um questionário idealizado pelos autores foi aplicado por meio da técnica de entrevista. Dados demográficos (sexo, idade, etnia), sociais (número de crianças/adolescentes no domicílio, tabagismo intradomiciliar) e do acidente (local, hora, agente causal) foram registrados. A quantidade estimada de ingestão de leite (estratificada em <200 mL/dia e ≥200 mL/dia); o uso de glicocorticoides nos últimos 12 meses (dose, duração, frequência e via de administração); a presença de doença associada, especificando-a; e a prática regular de exercício físico também foram verificados. Considerou-se como prática regular de exercício físico aquela realizada sob supervisão de um instrutor por, pelo menos, duas vezes por semana, por, no mínimo, três meses.

O trauma e a fratura (nos casos) foram detalhados. A presença de dois ou mais ossos fraturados, ainda que no mesmo lado, foi estabelecida como fratura múltipla. A escala de Landim e Nilsson, modificada por Clark et al.,¹⁸ foi utilizada para classificar a intensidade do trauma.

A imobilização ao leito tornou a verificação do peso corpóreo limitada em alguns pacientes. Nesses casos, usou-se o último registro de conhecimento do responsável. Entretanto, na vasta maioria dos pacientes, o peso corpóreo e a estatura foram aferidos em uma balança da marca Filizola (São Paulo, São Paulo, Brasil), com uma régua antropométrica acoplada (modelo 31, nº 88.401, Indústrias Filizola S/A, São Paulo, São Paulo, Brasil). Uma fita métrica metalizada, fixada aos contornos inferior e lateral do leito, foi usada para medir o comprimento daqueles pacientes com menos de 1 m e dos confinados ao leito. O IMC foi calculado dividindo-se o peso, em quilogramas (kg), pelo quadrado da altura, em m, ou seja, kg/m². A definição de obesidade, sobrepeso e risco de sobrepeso foi baseada nas curvas de IMC e nos escores Z da Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁹

O provável constrangimento gerado pela avaliação do estágio puberal de Tanner em uma sala de emergência ou em uma enfermaria lotada de pacientes e acompanhantes levou à eliminação desse exame entre os pacientes estudados.

Os dados coletados foram armazenados em planilhas (Excel) e, subsequentemente, transferidos, tabulados e analisados pelo *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM SPSS Statistics 22, para Windows, 2013). A análise descritiva foi realizada com tabelas de referência cruzada para a exposição da distribuição de porcentagens e frequências. Já para a análise inferencial, o teste do qui-quadrado foi usado para comparar a proporção do desfecho dicotômico nos dois grupos e a razão de chances (*odds ratio* – OR), a fim de determinar a força de associação com o desfecho. Todas as relações tinham intervalo de confiança de 95% (IC95%). O $p < 0,05$ foi considerado indicativo de diferença significativa. A análise multivariada, por regressão logística, foi realizada para verificar os efeitos potenciais das variáveis na ocorrência da fratura.

RESULTADOS

Neste estudo, 104 pacientes foram incluídos, 50 com trauma e fratura (casos) e 54 com trauma, mas sem fratura (controles). Do total, 84 (80,8%) eram do sexo masculino e 42 (40,4%) estavam na faixa etária de 10 a 14 anos incompletos. A Tabela 1 mostra a distribuição das principais variáveis estudadas nos grupos com e sem fratura, e a Tabela 2 traz as OR associando as principais variáveis à ocorrência de fratura.

O uso sistêmico de GC nos 12 meses que precederam ao trauma foi relatado por 16 pacientes estudados (15,4% do total), dos quais sete com fratura (14% dos casos), e nove sem fratura (16,7% dos controles). Todos usaram o corticoide na forma de ciclos intermitentes, com duração máxima de sete dias (a maioria cinco dias), com dose cumulativa < 1 g/ano e para tratar crises de asma, em sua maioria (exceto três deles, um para urticária, um para rinite isolada e outro para infecção respiratória de vias aéreas superiores). Apenas dois pacientes usaram GC inalatório contínuo, um deles no grupo dos pacientes com fratura. Não houve diferença estatística entre os grupos com e sem fratura em relação ao uso de esteroides ($p = 0,70$), nem aumento do risco para fratura no grupo que usou corticoide (OR de 0,80 para fratura; IC95% 0,34–2,09), conforme evidenciado nas Tabelas 1 a 3.

Viu-se trauma grave em seis dos sete pacientes com fratura e uso prévio de GC, o que poderia justificar a ocorrência da fratura. As quedas responderam por 59 de todos os acidentes (56,7%), atropelamento por motocicleta por 12 e acidentes em moto por 10, totalizando 22 ocorrências (21,1%) envolvendo esse veículo entre os pacientes estudados. Acidentes em bicicletas acometeram 9 pacientes (8,6%), e os automobilísticos, 6 deles (5,8%). O atropelamento por outros veículos, excetuando-se a motocicleta,

vitimou 3 pacientes (2,9%), a agressão animal (coice) foi relatada em 3 indivíduos, e 2 (1,9%) foram atingidos por um objeto pesado.

A Figura 1 ilustra os locais de fratura nos pacientes com e sem uso prévio de GC. O antebraço distal foi o local mais fraturado (19 pacientes ao todo), correspondendo a 38% de toda a amostra estudada. O úmero foi o segundo osso mais fraturado. Os ossos da face, seguidos pelo úmero, foram os mais acometidos entre os pacientes que usaram GC. Fraturas vertebrais ocorreram em três indivíduos, mas apenas no grupo que não usou GC.

A avaliação do IMC mostrou que 14 dos 50 pacientes com fratura (28%) situavam-se acima do escore Z +1 (abrangendo sobrepeso e obesidade), porém apenas três (6%) estavam acima do escore Z +2 (obesidade). Entre aqueles sem fratura, 14 também tinham o IMC acima de +1 (25,9%), e, destes, cinco (9,3%) eram considerados obesos. O sobrepeso/obesidade foi registrado em 26,9% de toda a amostra estudada.

As Tabelas 1 e 2 também evidenciam que apenas a faixa etária, a intensidade do trauma e a prática de exercício físico mostraram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem fratura ($p < 0,05$). O exercício físico foi associado com risco dobrado para fratura (OR para fratura 2,26; IC95% 1,19–4,33), como está detalhado na Tabela 4. Vale salientar que a fratura ocorreu durante a prática esportiva em 19% daqueles com exercício físico regular, e os 81% restantes sofreram fratura não relacionada ao treinamento.

A análise multivariada, por regressão logística, para verificar os efeitos potenciais para a ocorrência de fratura revelou, entretanto, significância apenas para a faixa etária e para a gravidade do trauma.

DISCUSSÃO

O uso crônico e a administração intermitente de GC sistêmicos orais têm potencial de reduzir a densidade mineral óssea, com aumento do risco de fraturas,¹² embora a ocorrência de fraturas tenha sido mais relacionada ao uso contínuo de GC sistêmico, por mais de três meses.²⁰ O risco relativo de fratura aumenta com a dose e com a duração da corticoterapia, mas valores diários baixos de 2,5 mg de prednisolona, em ciclos intermitentes repetidos, podem ter efeito cumulativo também nocivo.⁷ A doença óssea induzida pelos GC acomete sobretudo o osso trabecular, justificando o maior encontro de fraturas vertebrais e de costelas.²¹

Revisão sistemática e metanálise, abrangendo o período de 1966–2013, encontrou um pequeno número de estudos relacionando saúde óssea em crianças com o uso de GC, sugerindo maior prevalência de fraturas morfológicas vertebrais.²² A maioria desses estudos avaliou pacientes portadores de doenças renais e reumatológicas, com demanda contínua e prolongada desses esteroides. Nossos pacientes, contrariamente, só utilizaram corticoide sistêmico em ciclos intermitentes, em uma frequência inferior a cinco vezes ao ano, entretanto um grande estudo de coorte em crianças

inglesas observou risco aumentado de fraturas, especialmente do úmero, entre aquelas que usaram mais de quatro ciclos de GC oral nos 12 meses precedentes à fratura.²³ Todavia, o papel da gravidade da doença de base não ficou claro, além de faltarem dados do estado nutricional e da atividade física das crianças avaliadas.

Não foi objetivo deste estudo a pesquisa de fratura compressiva vertebral. Metarregressão de ensaios clínicos controlados e randomizados em adultos encontrou probabilidade anual

de fraturas vertebrais entre 2,4 e 8,2% nos pacientes com início recente de GC contínuo (há menos de seis meses).²⁴ Na presente investigação, não foi realizada a densitometria óssea, a qual poderia acrescentar informações sobre a estrutura óssea dos nossos pacientes. Pesquisa nacional comparou a densidade mineral óssea de 16 meninas portadoras de lúpus eritematoso sistêmico e de 32 meninas saudáveis, não observando correlação entre a atividade da doença e o uso de corticoide com os valores da densitometria.²⁵

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes com e sem fraturas.

			Fratura		Total	p-valor
			Sim	Não		
Faixa etária	3–7 anos	n	9	27	36	<0,001
		%	0,18	0,5	0,34	
	7–10 anos	n	12	14	26	
		%	0,24	0,25	0,25	
	10–14 anos incompletos	n	29	13	42	
		%	0,58	0,24	0,40	
Sexo	Feminino	n	7	13	20	0,270
		%	0,14	0,24	0,19	
	Masculino	n	43	41	84	
		%	0,86	0,75	0,80	
Tabagismo ID	Sim	n	21	17	38	0,270
%	0,42	0,31	0,36			
Ingesta de leite	≥200 mL/dia	n	31	35	66	0,768
%	0,62	0,64	0,63			
Doença associada	Sim	n	12	15	27	0,664
%	0,24	0,27	0,25			
Uso prévio de glicocorticoides	Sim	n	7	9	16	0,709
%	0,14	0,16	0,15			
Exercício físico	Sim	n	21	10	31	0,008
%	0,42	0,18	0,29			
Classificação do trauma	Leve/moderado	n	20	34	54	0,019
		%	0,40	0,62	0,51	
	Grave	n	30	20	50	
		%	0,60	0,37	0,48	
Histórico familiar de fraturas	Sim	n	31	33	64	0,926
		%	0,62	0,61	0,61	
IMC	Sobrepeso/obesidade	n	14	14	28	0,446
		%	0,28	0,25	0,26	
Ingesta de refrigerante (mL/dia)	≥200 mL/dia	n	13	9	22	0,244
		%	0,26	0,16	0,21	

*p-valor significativo < 0,05; ID: intradomiciliar; IMC: índice de massa corpórea.

A maior frequência de indivíduos do sexo masculino entre os pacientes estudados também é referida na literatura científica. Os estudos epidemiológicos nacionais e internacionais são unânicos em relação ao predomínio dos meninos entre os acidentados, com e sem fratura, provavelmente pela presença mais frequente de comportamentos de risco para acidentes.¹⁻⁵ Com respeito à idade dos pacientes com fratura, mais da metade situava-se na faixa etária de 10 a 14 anos, fato justificado pelo assincronismo entre o estirão puberal do crescimento e o acúmulo correspondente de massa óssea, com enfraquecimento relativo do osso, também amplamente relatado na literatura científica.^{1,2,4}

O predomínio das quedas entre os acidentados na faixa pediátrica é reportado em vários estudos,^{1,3,5,26} mas é digno de nota que cerca de 25% dos acidentes envolveram motocicletas,

Tabela 2 Razão de chances para fratura das principais variáveis.

	OR	IC95%
Uso prévio de glicocorticoide		
Sim	0,840	0,338–2,086
Não	1,032	0,876–1,215
Exercício físico		
Sim	2,268	1,187–0,93
Não	0,711	0,544–0,93
Sexo		
Feminino	0,581	0,252–1,339
Masculino	1,132	0,939–1,365
Ingesta de leite (mL/dia)		
<200	1,08	0,650–1,791
≥200	0,956	0,713–1,281
Histórico familiar de fraturas		
Sim	1,014	0,748–1,374
Não	0,977	0,600–1,59
Ingesta de refrigerante (mL/dia)		
<200	0,888	0,724–1,087
≥200	1,560	0,731–3,328
Tabagismo no domicílio		
Sim	1,334	0,800–2,223
Não	0,846	0,628–1,139
Doença associada		
Sim	0,864	0,449–1,662
Não	1,052	0,838–1,32
Classificação do trauma		
Leve/moderada	0,635	0,427–0,944
Grave	1,620	1,069–2,453

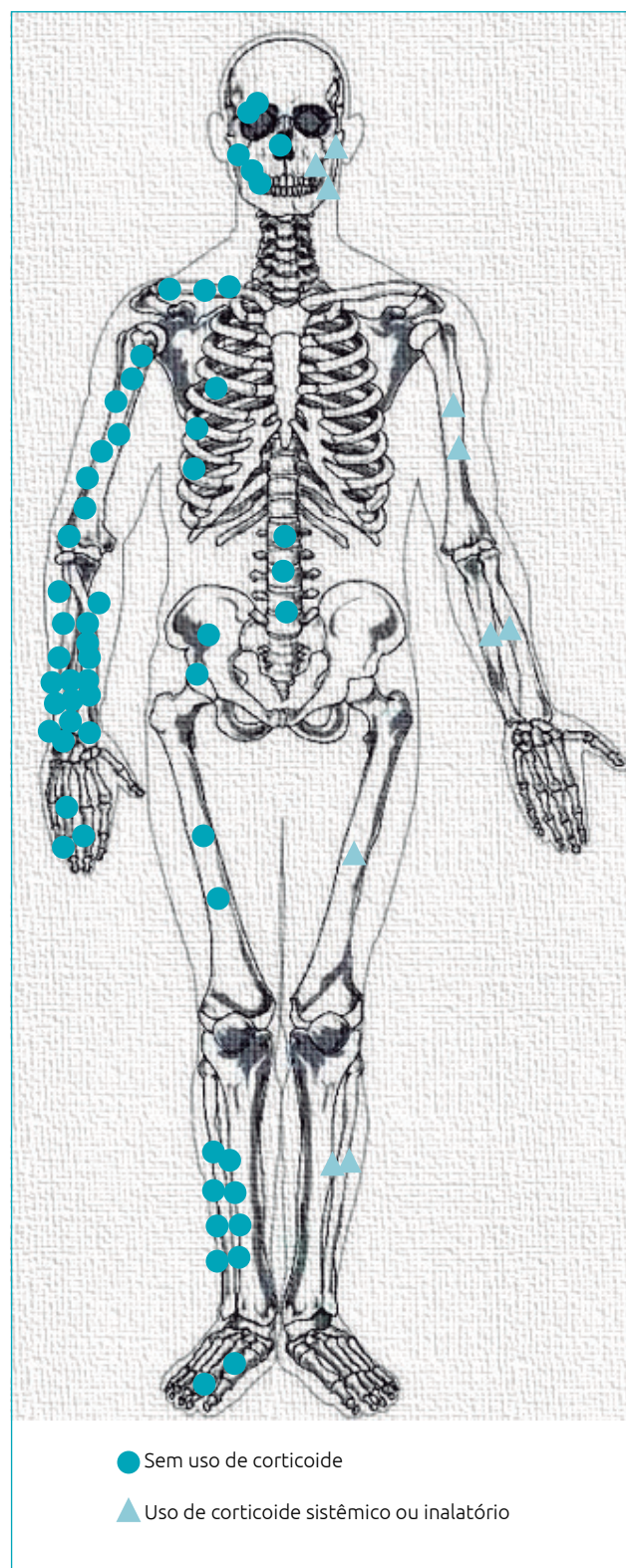


Figura 1 Topografia das fraturas entre os pacientes que usam glicocorticoide e os que não usam. Entre os seis que usam glicocorticoide, três tiveram acometimento de dois ossos; e entre os 43 que não usam os esteroides, 16 tiveram fratura em mais de um osso.

Tabela 3 Razão de chances (OR) entre o uso prévio de glicocorticoides (GC) × fraturas.

Uso de GC	Fratura			OR	IC95%
	Sim	Não	Total		
Sim	07	09	16	0,84	0,338–2,086
Não	43	45	88	1,032	0,876–1,210
Total	50	54	104		

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4 Razão de chances (OR) do exercício físico regular (EFR) × fratura.

EFR	Fratura			OR	IC95%
	Sim	Não	Total		
Sim	21	10	31	2,268	1,187–4,333
Não	29	44	73	0,712	0,544–0,931
Total	50	54	104		

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

veículo muito utilizado na região de procedência dos pacientes avaliados, requerendo, assim, medidas preventivas específicas. O encontro da alta frequência de trauma grave pode ser justificado pelo perfil de atendimento do hospital analisado, referência estadual em trauma. Entretanto Clark et al., em uma coorte ampla de crianças, verificaram que a fragilidade óssea subjacente foi associada ao risco maior para fraturas, até mesmo naquelas vitimadas por trauma moderado ou grave.¹⁸

Talvez por conferir maior autonomia aos jovens e apesar de fortalecer a unidade osteomuscular, o exercício físico pode facilitar, de alguma forma, a exposição aos acidentes, contudo essa associação, com risco dobrado para fratura, pode ter sido um achado ao acaso, uma vez que não foi observada significância à análise multivariada. Por outro lado, uma coorte de crianças inglesas mostrou que a atividade física vigorosa e diária aumenta a exposição às injúrias e à ocorrência de fraturas, mesmo com o encontro da maior densidade volumétrica mineral e do tamanho ósseo.²⁷

Este estudo possui limitações que podem comprometer os seus resultados. Assim, a amostra deveria ser de 334 pacientes para erro estimado de 5% e alto poder amostral, enquanto a nossa amostra, com 104 pacientes, possui erro estimado máximo de 9%. Dessa maneira, a população avaliada deveria ter sido maior, porém o tempo disponível e a recusa em participar da pesquisa, conduzida em uma emergência de trauma, dificultaram a obtenção de um número maior de pacientes. Além disso, os estudos com desenho de caso controle permitem verificar associações, e não necessariamente causalidade. Coortes com amostras maiores, seguidas por um período de estudo mais prolongado, são mais úteis para estabelecer relação causal.

O viés recordatório, adicionalmente, mesmo minimizado pela leitura lenta da lista de medicações, pode ter interferido nos resultados. Já o viés de aferição pode ter ocorrido em dois momentos.

Primeiramente, no registro dos dados antropométricos daqueles pacientes restritos ao leito e, em segundo lugar, ao estabelecer o real volume de leite ingerido, uma vez que é frequente a diluição excessiva em água, além da variação de volumes de copos e xícaras. Fora isso, como já relatado, em razão da carência de um espaço reservado para a avaliação física puberal, não foi feito o estadiamento de Tanner. Finalmente, a busca por fraturas vertebrais e a avaliação de densitometria óssea entre os pacientes estudados, não realizadas por dificuldades operacionais, acrescentariam informações importantes para a nossa investigação.

Apesar das limitações, este estudo de caso controle não mostrou maior exposição ao uso de GC em crianças e adolescentes com fratura. Provavelmente, estudo populacional ou de coorte mais robusta de pacientes em terapia com ciclos repetidos de corticoide sistêmico ou terapia contínua poderia avaliar melhor o risco de fraturas.

Os adolescentes, sobretudo do sexo masculino, necessitam de atenção especial para a prevenção de acidentes e fraturas, especialmente quanto a quedas e acidentes com motocicletas. A prática de exercício físico entre crianças e adolescentes requer supervisão, além de medidas de educação para a prevenção de acidentes.

AGRADECIMENTOS

À Letícia Maria Lopes de Santana, discente do Bacharelado de Estatística da UFPE, pelo trabalho na análise estatística.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Mascarenhas MD, Silva MM, Macário EM. Profile of unintentional injuries involving children under ten years of age in emergency departments--Brazil, 2006 to 2007. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2009;14:1669-79.
2. Chevalley T, Bonjour JP, Rietbergen B, Ferrari S, Rizzoli R. Fractures during Childhood and Adolescence in Healthy Boys: Relation with Bone Mass, Microstructure, and Strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3134-42.
3. Clark EM. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:272-8.
4. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HG, Bishop N, Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1976-81.
5. Hedström EM, Svensson O, Bergström U, Michno P. Epidemiology of fractures in children and adolescents. *Acta Orthop*. 2010;81:148-53.
6. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl1:S33-9.
7. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:59-70.
8. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD open*. 2015;1:e000014.
9. Peris BP. Osteoporosis en individuos jóvenes. *Reumatol Clin*. 2010;6:217-23.
10. Cooper MS. Glucocorticoids in bone and joint disease: the good, the bad and the uncertain. *Clin Med (Lond)*. 2012;12:261-5.
11. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:595-611.
12. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1019-30.
13. Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:465-75.
14. Zemel BS. Assessing bone health in children. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:9-11.
15. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2015;116:687-95.
16. McDevitt H, Ahmed SF. Establishing good bone health in children. *Paediatr Child Health*. 2010;20:83-7.
17. Rothem DE, Rothem L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:555-61.
18. Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Bone fragility contributes to the risk of fracture in children, even after moderate and severe trauma. *J Bone Miner Res*. 2008;23:173-9.
19. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:600-7.
20. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:82-8.
21. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:197-211.
22. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:47-54.
23. Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res*. 2003;18:913-8.
24. Amiche MA, Albaum JM, Tadrus M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27:1709-18.
25. Castro TC, Terreri MT, Szejnfeld VL, Castro CH, Fisberg M, Gabay M, et al. Bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:1159-63.
26. Edwards MH, Jameson KA, Denison H, Harvey NC, Sayer AA, Dennison EM, et al. The importance of fall history in fracture risk assessment. *Bone*. 2013;53:598.
27. Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1012-22.