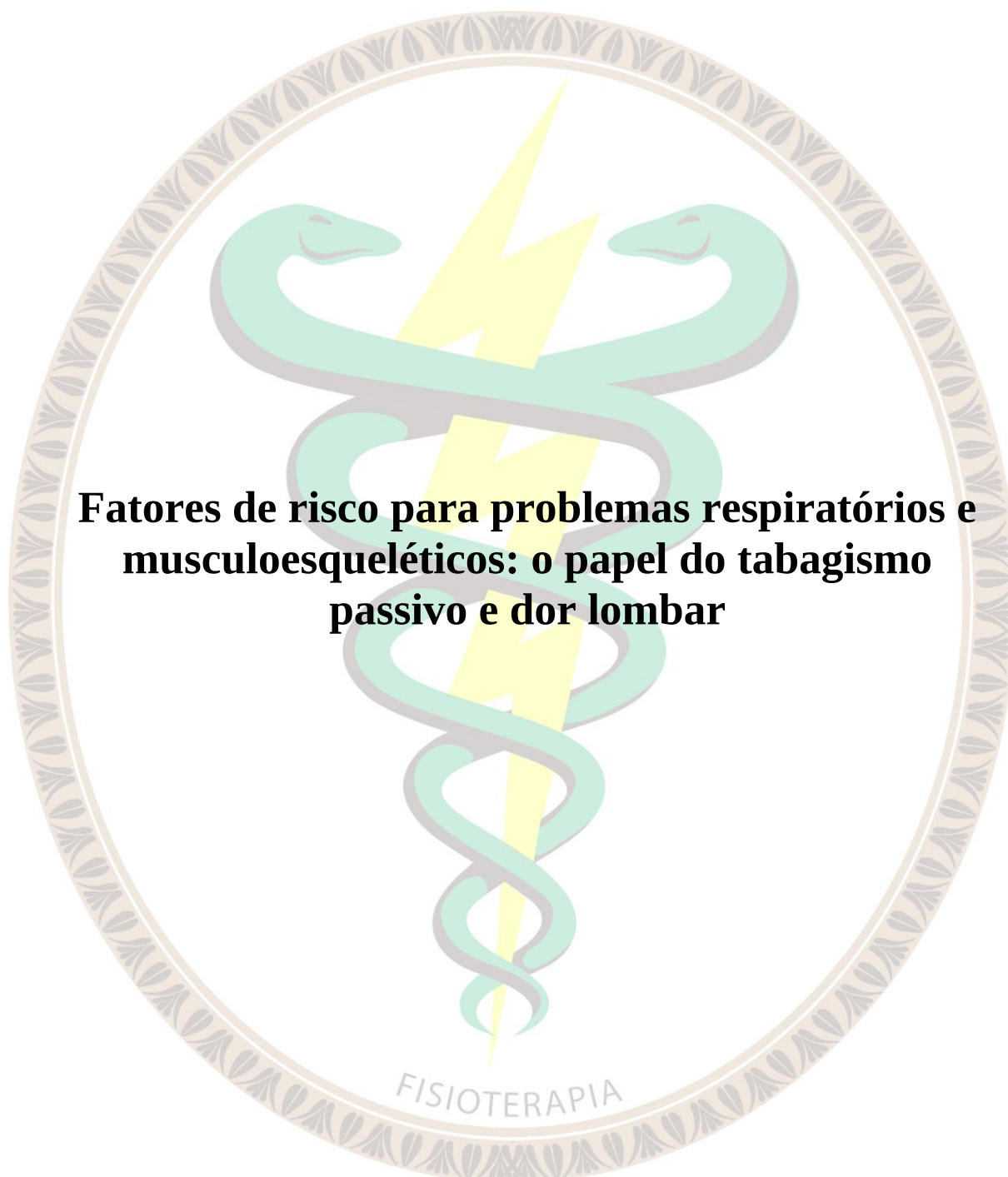


Gabriel Faustino Santa Brígida



Presidente Prudente

2016

Gabriel Faustino Santa Brígida

**Fatores de risco para problemas respiratórios e
musculoesqueléticos: o papel do tabagismo
passivo e dor lombar**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP –
Campus de Presidente Prudente, para a
obtenção do título de mestre no Programa de
Pós-graduação Stricto Sensu em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dionei Ramos

Presidente Prudente

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

B864f Brígida, Gabriel Faustino Santa.
Fatores de risco para problemas respiratórios e musculoesqueléticos : o papel do tabagismo passivo e dor lombar / Gabriel Faustino Santa Brígida. - Presidente Prudente : [s.n.], 2016
84 f.

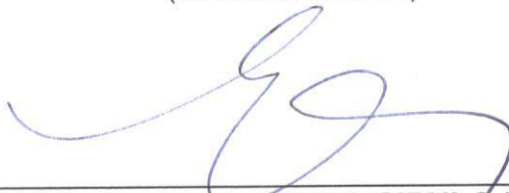
Orientador: Dionei Ramos
Coorientador: Paulo Henrique Ferreira
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Inclui bibliografia

1. Tabagismo passivo. 2. Asma. 3. Dor lombar. I. Ramos, Dionei. II. Ferreira, Paulo Henrique. III Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA



PROFA. DRA. DIONEI RAMOS
(ORIENTADORA)



PROFA. DRA. ERCY MARA CIPULO RAMOS
(FCT/UNESP)



PROFA. DRA. MAHARA DAIAN GARCIA LEMES PROENÇA
(UENP)



GABRIEL FAUSTINO SANTA BRÍGIDA

PRESIDENTE PRUDENTE, 25 DE MAIO DE 2016.

RESULTADO: APROVADO

*A Deus, por me ajudar a trilhar este caminho,
pela minha vida, pelas lições e conquistas. À
minha família, em especial aos meus pais
Marilúcia Faustino e Manoel Martins Santa
Brígida, à minha irmã Manuella Rodrigues e
ao meu Cunhado Cristiano Bruno Rodrigues
por todo o suporte, incentivo e amor. Espero
que eu possa sempre trazer orgulho e alegria
para vocês.*

Acredito piamente que ninguém chega a lugar algum sozinho, constrói algo sozinho ou vence sozinho. Acredito também que a vida, em sua natureza, é um compartilhamento de experiências, emoções e sonhos que resulta em uma palavra: gratidão.

Agradeço a Deus pela dádiva da minha vida, por ser meu guia, autor do meu destino, por colocar pessoas maravilhosas no meu caminho, por me ajudar a driblar os obstáculos e dificuldades, por me moldar a cada dia para que eu me torne um ser humano mais digno, humilde e paciente. Lhe sou imensamente grato por tudo.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Dionei Ramos, por acreditar no meu potencial, por me permitir fazer parte do seu grupo de pesquisa, por abrir as portas do Laboratório de Estudos do Aparelho Muco-secretor (LEAMS), que veio a se tornar a minha segunda casa, pelos ensinamentos passados, pelas discussões enriquecedoras, pela orientação, confiança, paciência, compreensão e por me possibilitar desenvolver, junto com a sua equipe, o projeto de extensão universitária POETA (Programa de Orientação e Exercício para Tabagistas em Abstinência). Sob a sua orientação, eu aprendi a cada dia ter mais interesse pela

carreira acadêmica. Hoje, não desejo outro caminho a percorrer além deste. Por tudo, muito obrigado, professora.

Agradeço à Profª. Drª Ercy Mara Cípulo Ramos, pelos seus conhecimentos transmitidos, pelas conversas, conselhos, disponibilidade, pelas contribuições realizadas, por ser uma profissional inspiradora e exemplo a ser seguido. Muito obrigado, é uma imensa satisfação ter a senhora como membro da minha banca examinadora.

Agradeço à Profª. Drª Mahara Daílan Garcia Lemes Proença pela disponibilidade, pelas contribuições e pela não medição de esforços para ajudar não só a mim, mas também a todos do LEAMS. Parabéns por ser uma profissional brilhante e sempre estar à postos para ajudar o próximo. Sou muito grato por você ter aceitado o convite para compor a minha banca.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Henrique Ferreira, que aceitou trabalhar comigo e ser meu orientador no exterior, sem me conhecer. Sou grato por ter me acolhido tão afavelmente na The University of Sydney, onde eu realizei um estágio de pesquisa que resultou em um lindo trabalho, que compõem parte desta dissertação.

Agradeço ao Prof. Dr. Juan Ramón Ordoñana Martín pelas valiosas e enriquecedoras contribuições científicas. Suas sugestões foram essenciais para deixar o artigo produzido durante o meu estágio de pesquisa mais robusto.

Agradeço a todos os meus amigos e integrantes do LEAMS pelos momentos compartilhados ao longo desses anos. Obrigado Renata David, Guilherme Tacao, Aline Duarte Ferreira, Iara Trevisan, Caroline Pereira, Tamara Gouveia, Marceli Rocha Leite, Daniela Cortês, Paula Pestana, Natália Pontes, Juliana Uzeloto, Fabiano Lima, Giovanna Arévalo, Bruna Spolador, Mariana Belon, Ana Paula Freire, Rebeca Nunes, Paula Manfrim, Fernando Zandonadi, Isis Grigoletto e Ana Paula Soares pelos momentos de contribuição intelectual, descontração e pelas reuniões extraordinárias mais legais de todas. Gostaria de agradecer também as alunas de graduação e iniciação científica: Iris Corípio, Mariana Minghetti, Mayumi Masuda, Tamires Soares, Mariana Jockner, Rafaela Simões, Monique Silva e Letícia Rosa pelo companheirismo e dedicação ao POETA.

Agradeço aos integrantes do Arthritis and Musculoskeletal Research Group (AMRG - The university of Sydney) Marina Pinheiro, Thiago Jambo, Anita Amorim, Marílie Aguilá,

Fereshteh Pk, Joshua Zadro, Claire Hiller, Sheik e Mei Ganse pela maravilhosa recepção, excelente convivência, paciência e ensinamentos. Agradeço especialmente à Amabile Borges Dario, que me ajudou muito durante o meu estágio de pesquisa em Sydney. Obrigado pela sua amizade, conselhos e ensinamentos. Obrigado às minhas companheiras desbravadoras Deisi Ferrari, Marcella Pazzinatto, Priscilla Morelhão e Flávia Carvalho por tornarem essa experiência especial e única.

Agradeço ao programa de Pós-graduação e aos funcionários da FCT/UNESP pela dedicação e profissionalismo, em especial a Tamae Otsuka, do escritório de pesquisa, por sempre atender aos alunos com eficiência e simpatia.

Agradeço aos voluntários desta pesquisa que foram essenciais para que este estudo se realizasse. Obrigado pela disponibilidade e confiança.

Agradeço à minha família Marilúcia Faustino, Manoel Martins Santa Brígida, Manuelle Rodrigues e Cristiano Bruno Rodrigues por todo o suporte, no seu mais vasto sentido, carinho, amor e incentivo. Sem o apoio de vocês eu não teria conseguido chegar até aqui. Amo vocês. Gostaria de agradecer a todos os meus amigos, principalmente ao Murilo Ito, à Juliana Tiyaiki,

Sarah Rocha, Igor Dório, Ester Gonçalves, Cristiane Cunha e Glaucia Xavier que se tornaram irmãos de coração.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processos nº 2014/08950-0 e 2015/11876-0) pelo suporte financeiro destinado a essa pesquisa.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta e indiretamente para a concretização deste trabalho. Muito obrigado.

Epígrafe

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcuta

SUMÁRIO

Apresentação.....	16
Resumo.....	19
Abstract.....	22
Introdução.....	25
Artigo 1: Relação entre função pulmonar e fatores de exposição em tabagistas passivos: antes e após cessação à exposição à fumaça do cigarro.....	29
Artigo 2: Relationship between low back pain and asthma when genetics and early shared environment factors are considered: insights from two population-based twin studies.....	49
Conclusões.....	75
Referências.....	77
Anexos.....	80

Este modelo alternativo de dissertação está em consonância com as normas do Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP – Campus de Presidente Prudente. O conteúdo desse trabalho intitulado ‘Fatores de risco para problemas respiratórios e musculoesqueléticos: o papel do tabagismo passivo e dor lombar’ é originado de duas pesquisas que estão vinculadas e receberam apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). São elas:

1 – Estudo longitudinal, realizado na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, no Laboratório de Estudos do Aparelho Muco-Secretor (LEAMS) da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente. Processo FAPESP nº 2014/08950-0.

2 – Estudo transversal, realizado durante estágio de pesquisa no exterior na *The University of Sydney, Faculty of Health Sciences, at the Arthritis and Musculoskeletal Research Group (AMRG) laboratory, Sydney – Australia*. Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), processo FAPESP nº 2015/11876-0.

Assim, o conteúdo deste trabalho está dividido nas seguintes sessões:

- Resumo;
- Bastract;
- Introdução: contextualização do tema pesquisado;

- Artigo 1: Gabriel Faustino Santa Brígida, Ercy Mara Cipulo Ramos, Renata Marques David, Guilherme Yassuyki Tacao, Iara Buriola Trevisan, Caroline Pereira dos Santos, Tamara dos Santos Gouveia, Dionei Ramos. Relação entre função pulmonar e fatores de exposição em tabagistas passivos: antes e após cessação à exposição à fumaça do cigarro (Relationship between pulmonary function and exposure factors in passive

smokers: before and after cigarette smoke exposure cessation) a ser submetido ao periódico Respiratory Care.

- Artigo 2: Gabriel F S Brígida, Amabile B Dario, Joshua R. Zadro, Juan R. Ordoñana, Juan F. Sánchez-Romera, Paulo H Ferreira, Dionei Ramos. Relationship between low back pain and asthma when genetics and early shared environment factors are considered: insights from two population-based twin studies. A ser submetido ao periódico The Spine Journal.

- Conclusões

- Referências

- Anexos

Ressalta-se que cada artigo está apresentado de acordo com as normas dos seus respectivos periódicos, as quais se encontram nos links em anexo ao final do texto.

Introdução: Estima-se que um terço da população mundial inale involuntariamente a fumaça do cigarro, o que pode causar efeitos adversos como alteração dos sinais vitais, redução da função pulmonar e aumentar o risco de desenvolvimento de doenças respiratórias crônicas como a asma. Durante a exacerbação da asma, ocorre aumento da atividade dos músculos respiratórios acessórios e abdominais, o que pode resultar em adaptações musculares e desestabilização da coluna vertebral com consequente relato de dor lombar. **Objetivos:** O objetivo do primeiro estudo foi avaliar os efeitos do tabagismo passivo na função pulmonar e sinais vitais e correlacionar com fatores de exposição, bem como verificar os benefícios da cessação da exposição à fumaça do cigarro; já o segundo, foi investigar a associação entre dor lombar e asma em uma grande amostra de gêmeos. **Métodos:** Para o primeiro estudo, 42 indivíduos foram avaliados (19 no grupo exposto e 23 no grupo controle) em relação à função pulmonar, sinais vitais e histórico de exposição à fumaça do cigarro antes e após 8 semanas a cessação da exposição. Já para o segundo estudo, a amostra foi composta de 4.808 gêmeos adultos provenientes do registro de gêmeos da Austrália e de Murcia. Todos os gêmeos responderam a perguntas sobre prevalência de dor lombar, asma e histórico tabagístico. **Resultados e Conclusões:** O primeiro estudo evidenciou que a CVF de tabagistas passivos está reduzida em comparação a de indivíduos que nunca fumaram se encontra. Contudo, os valores da CVF apresentados pelos tabagistas passivos deste estudo estão dentro da normalidade. A redução da CVF está diretamente correlacionada com a quantidade de horas por dia de exposição; e que tabagistas passivos não apresentaram alteração dos índices espirométricos e sinais vitais após oito semanas da cessação da exposição à fumaça do cigarro. O segundo estudo evidenciou que a dor lombar está associada com a asma na amostra combinada de gêmeos (incluindo gêmeos australianos e espanhóis) e na amostra de gêmeos australianos, mesmo depois do ajuste

para fatores de confusão como idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo. Contudo, fatores genéticos e ambientais mostraram atenuar a força dessa associação quando são controlados. Adicionalmente, a prevalência da doença e exposições geográficas específicas devem ser levadas em consideração, uma vez que esses fatores também podem influenciar esta associação.

Palavras-chave: Tabagismo passivo, Testes de função pulmonar, Sinais vitais, Gêmeos, Asma, Dor lombar.

Introduction: It is estimated that one third of the world population involuntarily inhale cigarette smoke, which can cause adverse effects such as changes in vital signs, reduced lung function and increase the risk of developing chronic respiratory diseases such as asthma. During exacerbation of asthma, there is increased activity of respiratory accessories and abdominal muscles, which can result in muscle adaptations and destabilization of the spine, with consequent reporting back pain. **Aims:** The aim of the first study was to evaluate the effects of passive smoking on lung function and vital signs and correlate with exposure factors and verify the benefits of cessation of exposure to cigarette smoke; the aim of the second was to investigate the association between low back pain and asthma in a large sample of twins. **Methods:** For the first study, 42 subjects were assessed (19 in the exposed group and 23 in the control group) in relation to pulmonary function, vital signs and history of exposure to cigarette smoke before and after 8 weeks of the end of exposure. For the second study, the sample consisted of 4,808 adult twins from the record of twins from Australia and Murcia. All twins answered questions about the prevalence of low back pain, asthma, and Smoking status history. **Results and Conclusions:** The first study showed that FVC passive smokers is reduced compared to individuals who have never smoked is. However, the FVC values presented by passive smokers in this study are within normal limits. The reduction in FVC is directly correlated with the amount of hours per day of exposure; and passive smokers showed no change in spirometric indices and vital signs after eight weeks of the end of exposure to cigarette smoke. The second study showed that low back pain is associated with asthma in the combined sample of twins (including australian and spanish twins) and the sample of australian twins, even after adjusting for confounding factors such as age, sex, body mass index and smoking. However, genetic and environmental factors showed attenuate the strength of this association when

controlled. Additionally, the prevalence of the disease and specific geographical exposures should be taken into account, since these factors can also influence this association.

Keywords: Secondhand smoke, Lung function, Vital signs, Twin, Asthma, Low back pain.

O tabagismo passivo é caracterizado pela inalação involuntária da fumaça do cigarro ou de qualquer produto derivado do tabaco. Acredita-se que a exposição de indivíduos não tabagistas que convivem com um tabagista seja equivalente a 1% de 20 cigarros fumados ativamente ao dia, sendo registrada maior associação dessa exposição com doenças respiratórias, cardíacas, câncer de pulmão e doenças infantis.¹

A exposição à fumaça do cigarro em tabagistas passivos está associada ao aumento de 24% do risco de câncer de pulmão, de 25% do risco de doença respiratória crônica em adultos e de 50-100% de doenças respiratórias agudas em crianças.² Tem-se sugerido que uma exposição à fumaça do cigarro de 30 minutos já é suficiente para afetar as células do endotélio das artérias coronárias, o que aumenta o risco de tabagistas passivos de virem a sofrer um episódio de infarto agudo do miocárdio, especialmente aqueles que já tem uma cardiomiopatia.³

Em indivíduos saudáveis, dentre os efeitos sobre a saúde relacionados a exposição à fumaça do cigarro, a elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca tem sido evidenciada.⁴⁻⁷ Além disso, essa exposição também está associada com a redução da função pulmonar⁸, considerada um importante indicador de mortalidade subsequente e que está diretamente associada com essa exposição.⁹

A redução da função pulmonar pode aumentar o risco de tabagistas passivos desenvolverem doenças pulmonares crônicas¹⁰ e aumentar a exacerbação de doenças pré-existentes, como a asma.¹¹ A asma é uma doença pulmonar crônica que causa obstrução ao fluxo aéreo,¹² que pode resultar em um aumento do volume pulmonar e prejudicar o funcionamento adequado do diafragma.¹³

O diafragma além de ser o principal músculo responsável pela respiração, desempenha também um papel fundamental na estabilização da coluna vertebral.¹⁴ Estudos tem evidenciado que o duplo papel do diafragma pode estar comprometido em

doenças pulmonares crônicas, como a asma, uma vez que o aumento do trabalho respiratório pode resultar em uma maior fadigabilidade do diafragma e, conseqüentemente, prejudicar a estabilização da coluna vertebral.^{15, 16}

Além do diafragma, durante a exacerbação da asma há um aumento da atividade dos músculos acessórios da respiração, dos músculos da caixa torácica e abdominais em resposta a hiperinflação pulmonar.^{17, 18} O aumento da atividade desses músculos em decorrência dos episódios de exacerbação em indivíduos asmáticos pode sobrecarregar e ter adaptações musculares que resultam em mudanças na estabilização da coluna vertebral e relato de dor lombar.^{19, 20}

Estudos têm evidenciado a associação entre asma e dor lombar.²¹⁻²³ A presença dessas duas condições pode representar a necessidade de uma abordagem mais cuidadosa e complexa, uma vez que a coexistência de asma e dor lombar no paciente poderia levar um ciclo no qual a exacerbação de asma pioraria o quadro de dor lombar.²⁴

Apesar de estudos demonstrarem a associação entre asma e dor lombar, a natureza desta associação permanece obscura²³. Além disso, fatores genéticos e ambientais parecem estar envolvidos no curso e desenvolvimento de ambas as condições.^{25, 26} À vista disso, estudos com gêmeos se apresentam como uma ferramenta poderosa de avaliação por controlar fatores genéticos e ambientais compartilhados precocemente, além de fornecer estimativas mais precisas de risco e minimizar possíveis fatores de confusão.²⁵

Deste modo, para compor este modelo alternativo de dissertação foram elaborados dois artigos. O primeiro artigo teve como objetivos avaliar os efeitos da cessação da exposição à fumaça do cigarro sobre a função pulmonar e sinais vitais de tabagistas passivos; e correlacionar estas variáveis com fatores de exposição como

duração e frequência. Já o objetivo do segundo artigo foi investigar a associação entre dor lombar e asma em uma grande amostra de gêmeos Australianos e Espanhóis.

RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO PULMONAR E FATORES DE EXPOSIÇÃO EM
TABAGISTAS PASSIVOS: ANTES E APÓS CESSAÇÃO À EXPOSIÇÃO À
FUMAÇA DO CIGARRO

Gabriel Faustino Santa Brígida¹, Ercy Mara Cipulo Ramos⁴, Renata Marques David²,
Guilherme Yassuyki Tacao¹, Iara Buriola Trevisan³, Caroline Pereira dos Santos¹,
Tamara dos Santos Gouveia¹, Dionei Ramos⁴.

¹Discente do Programa de Mestrado em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

²Mestre em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

³Discente do Programa de Doutorado em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

⁴Professor Doutor do Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

Endereço para correspondência:

Gabriel F S Brígida

R. Roberto Simonsen, 305.

19060-900 – Presidente Prudente – SP [Brasil]

Tel: +55 18 32295821 - Fax: +55 18 32295550

E-mail: gabrielfaustino_gf@hotmail.com

Resumo

Introdução: O tabagismo passivo é considerado a terceira causa de morte evitável no mundo e causa vários efeitos nocivos sobre a saúde de indivíduos expostos. Contudo, há a necessidade de estudos avaliem a influência de fatores de exposição como duração e frequência. Além disso, os efeitos que a cessação da exposição à fumaça do cigarro promove em tabagistas passivos adultos em relação à função pulmonar e sinais vitais são conflitantes. **Objetivos:** avaliar os efeitos do tabagismo passivo na função pulmonar e sinais vitais e correlacionar com fatores de exposição, bem como verificar os benefícios da cessação da exposição à fumaça do cigarro. **Métodos:** 42 indivíduos foram avaliados e alocados em dois grupos: grupo exposto (GE, n=19) e grupo controle (GC, n=23). Todos os indivíduos foram avaliados em relação à função pulmonar, sinais vitais e histórico de exposição à fumaça do cigarro antes e após 8 semanas a cessação da exposição. **Resultados:** Houve redução da capacidade vital forçada (CVF) do GE (97.6 [86.7-109.2]) quando comparado ao grupo controle (105.7 [93.2-108.0]). Esta redução apresentou correlação moderada negativa com a quantidade de horas por dia de exposição à fumaça do cigarro ($r=-0,4582$; $p=0,0458$). Não foi observado diferenças significativas nos índices espirométricos e nos dos sinais vitais de ambos os grupos após a cessação da exposição à fumaça do cigarro. **Conclusão:** Embora tabagistas passivos tenham apresentado CVF reduzida, os valores apresentados estão dentro dos valores espirométricos de normalidade. Além disso, tabagistas passivos não apresentaram alteração dos índices espirométricos e sinais vitais após oito semanas da cessação da exposição à fumaça do cigarro.

Palavras-chave: Tabagismo passivo, Testes de função pulmonar, Sinais vitais.

Introdução

O tabagismo é considerado um dos principais problemas de saúde pública no mundo, levando a óbito cerca de seis milhões de pessoas por ano. Destas, mais de cinco milhões são atribuídas a indivíduos tabagistas, ao passo que 600 000 são resultados do tabagismo passivo, isto é, indivíduos não tabagistas que acabam inalando a fumaça do cigarro por estarem no mesmo ambiente que os indivíduos tabagistas.¹

A implementação de leis visando o controle do tabagismo contribuiu positivamente para mudar os hábitos sociais, melhorar a qualidade do ar em ambientes fechados e a saúde de indivíduos expostos.^{2, 3} Contudo, o banimento do tabagismo em ambientes coletivos não assegura a interrupção da exposição de indivíduos não tabagistas à fumaça do cigarro, uma vez que o tabagista pode vir a fumar em ambiente domiciliar^{4, 5} e expor seus familiares, aumentando a morbidade e mortalidade destes indivíduos.⁶⁻⁸

Estima-se que haja mais de 1.3 bilhão de indivíduos tabagistas no mundo, dos quais cerca de 82% vivem em países em desenvolvimento,⁹ que não somente expõem a eles mesmos, mas também indivíduos não tabagistas aos efeitos nocivos do cigarro.^{10, 11} Essa exposição à partículas do cigarro causa dano tanto ao epitélio respiratório¹² quanto ao epitélio endotelial,¹³ o que aumenta o risco para doenças cardiovasculares e doenças respiratórias agudas e crônicas.¹⁴

Tem sido evidenciado que a exposição à fumaça do cigarro pode causar a redução da função pulmonar^{15, 16} e aumento dos valores pressóricos arteriais.¹⁷ Contudo, grande parte dos estudos são realizados em crianças¹⁷⁻²⁰ e são transversais,²¹⁻²³ o que dificulta estabelecer uma relação de efeito causal. Além disso, há a necessidade de estudos

avaliem a influência de fatores de exposição como duração e frequência e que investiguem os benefícios da cessação da exposição em tabagistas passivos, uma vez que os efeitos dessa cessação em adultos são conflitantes^{24, 25} e ainda permanecem não totalmente esclarecidos. Tendo isso em vista, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tabagismo passivo na função pulmonar e sinais vitais e correlacionar com fatores de exposição, bem como verificar os benefícios da cessação da exposição à fumaça do cigarro.

Métodos

Estudo longitudinal que avaliou 65 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 30 a 60 anos, que foram alocados em dois grupos: grupo exposto (tabagistas passivos, familiares de participantes do Programa de Orientação e Conscientização Anti-tabagismo da UNESP, Presidente Prudente) e grupo controle (indivíduos sem histórico de exposição à fumaça do cigarro). Os critérios de inclusão para o grupo tabagistas passivos foram relatar nunca terem fumado e conviver com fumantes em ambiente domiciliar, por pelo menos um ano. Já para o grupo controle, foram não possuir histórico de exposição à fumaça do cigarro, relatar nunca terem fumado e apresentarem valores de monóxido de carbono no ar expirado abaixo de seis partes por milhão (ppm). Os critérios de exclusão foram indivíduos que apresentaram diagnóstico de doença pulmonar, comorbidades cardíacas ou metabólicas e não comparecimento nos dias do protocolo experimental. Após lido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, os participantes foram incorporados ao estudo.

Os procedimentos desta pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/UNESP, sob nº 644.600.

Protocolo experimental

O protocolo experimental foi realizado em dois momentos: basal (avaliação inicial) e após oito semanas (após oito semanas de cessação do tabagismo pelos familiares dos tabagistas passivos). O momento basal foi subdividido em dois dias: no primeiro dia, todos os participantes do estudo foram submetidos a uma avaliação inicial para coleta de dados pessoais, histórico de saúde (antecedentes patológicos), problemas atuais de saúde (investigação de doenças que pudessem impedir a sua participação no estudo), medicação em uso e histórico de exposição à fumaça do cigarro. No segundo dia, foram avaliadas medidas antropométricas, função pulmonar e sinais vitais. A coleta após oito semanas constou da repetição da avaliação da função pulmonar e sinais vitais.

Os participantes do estudo foram orientados a não fazer uso de medicação anestésica, analgésicos barbitúricos, calmantes e antidepressivos por 12 horas antes das avaliações; a não consumir álcool e substâncias a base de cafeína ou outras que sejam estimulantes, seis horas antes das avaliações. Todas as avaliações ocorreram no período da manhã em ambiente fechado controlado.

Histórico e indicadores de exposição à fumaça do cigarro

Para o histórico e indicadores de exposição à fumaça do cigarro, os participantes foram solicitados a responder as seguintes perguntas: ‘Quantos tabagistas moram com você?’, ‘Há quanto tempo você convive com indivíduo(s) tabagista(s)?’, ‘Você é exposto à

fumaça do cigarro em outros ambientes além da sua casa?'; 'Durante os últimos sete dias, quantos dias você ficou exposto à fumaça do cigarro?'; 'Durante os últimos sete dias, quantas horas por dia você ficou exposto à fumaça do cigarro?'; 'O tabagista que mora com você evita fumar perto de pessoas não tabagistas?'; 'O tabagista que mora com você costuma fumar dentro de casa?'; 'Quando o tabagista fuma fora de casa, você sente o cheiro da fumaça de cigarro dentro da sua casa?'.

Função Pulmonar

A função pulmonar foi avaliada por meio da espirometria, utilizando um espirômetro (MIR–Spirobank, versão 2.8 portátil). A aplicação do teste obedeceu as normas da American Thoracic Society e European Respiratory Society.²⁶ Os valores de normalidade utilizados foram relativos à população brasileira.²⁷ Os índices da espirometria analisados foram a Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), a Razão entre o Volume Expiratório Forçado e a Capacidade Vital Forçada (VEF_1/CVF) e o Fluxo Expiratório Forçado em 25%-75% da Capacidade Vital Forçada ($FEF_{25-75\%}$).

Sinais vitais

A frequência respiratória (f) foi mensurada por meio da observação do número de expansibilidades da caixa torácica, observando as incursões respiratórias durante um minuto. A frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) foram avaliadas por meio de um oxímetro de dedo (NewTech, Estados Unidos). Para mensurar a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente) foi realizado o método auscultatório no membro superior esquerdo, utilizando esfigmomanômetro aneróide e estetoscópio.²⁸

Monóxido de carbono no ar exalado

A mensuração de monóxido de carbono no ar expirado (COex) foi realizada nos dois momentos de avaliação. A aplicação da técnica foi padronizada da seguinte forma: o indivíduo foi orientado a inspirar profundamente e então permanecer em apneia por 20 segundos e, em seguida, acoplar o aparelho (Micro Medical Ltd., Rochester, Kent, Reino Unido) em sua boca e realizar uma expiração completa de maneira lenta e suave. Os valores >6 ppm de COex foram considerados como indicativos de tabagismo detectável.²⁹

Análise estatística

A análise foi realizada por meio do software estatístico Graphpad Prism[®], versão 6.0. A normalidade dos dados foi assumida ou rejeitada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para análise intergrupos (grupo exposto e grupo controle) utilizou-se o teste t não pareado e teste de Mann-Whitney de acordo com a normalidade dos dados e para a comparação entre os momentos (basal e após oito semanas) foi utilizado o teste t pareado e o teste de Wilcoxon de acordo com a normalidade dos dados. Para análise de correlações foram utilizados os coeficientes de Pearson ou Spearman de acordo com a normalidade dos dados. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

Dos 65 indivíduos avaliados, 12 foram excluídos no processo de recrutamento por não atenderem aos critérios de inclusão e por outras razões. Dos 53 restantes, 24 foram alocados para o grupo exposto e 29 para o grupo controle. Contudo, ao longo do estudo houveram perdas de seguimento (5 no grupo exposto e 6 no grupo controle) e entram

para a análise estatística 42 indivíduos (19 no grupo exposto e 23 no grupo controle). O processo de avaliação e acompanhamento durante o período do estudo pode ser observado na Figura 1.

[Figura 1]

Em relação as características da amostra, foi observado uma maior predominância da participação de mulheres em ambos os grupos (Tabela 1). Idade, peso, altura e IMC (Índice de Massa Corporal) não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados, o que demonstrou uma homogeneidade da amostra em relação a essas variáveis. Quanto ao histórico de exposição à fumaça do cigarro, foi observado que tabagistas passivos convivem com aproximadamente (mediana [percentil 25-75]) 1.0 [1.0-2.0] tabagista, ficam 6.0 [4.0-7.0] dias por semana expostos, por 5.0 [3.0-5.0] horas por dia e que convivem com o tabagista por 25.0 [13.0-32.0] anos.

[Tabela 1]

A análise da frequência relativa dos indicadores de exposição à fumaça do cigarro mostrou que mostrou que 15.7% dos indivíduos são expostos à fumaça do cigarro em ambientes além da sua casa, 52.6% dos tabagistas não evitam fumar perto de pessoas não tabagistas, 36.8% dos tabagistas fumam dentro do domicílio e que 89.4% do grupo exposto sentem o cheiro da fumaça do cigarro dentro do domicílio mesmo quando o tabagista que convive com eles fuma fora dos cômodos da casa (Figura 2).

[Figura 2]

Quanto aos índices espirométricos, a CVF (% do predito) no momento basal do grupo exposto apresentou uma redução significativa em comparação com o grupo controle no mesmo momento ($p=0.0456$). O VEF₁ (% do predito) do grupo exposto também

apresentou uma redução quando comparado ao grupo controle no momento basal, apesar de não ter alcançado o nível estabelecido de significância ($p=0.0589$). Não foi observado nenhuma diferença nos demais índices espirométricos, sinais vitais (PAS, PAD, FC, SpO_2 e f) e concentração de COex tanto na análise intragrupo quanto intergrupo (Tabela 2).

[Tabela 2]

As análises de correlação entre os índices espirométricos e os fatores de exposição à fumaça do cigarro evidenciaram uma correlação inversa moderada entre a CVF (% do predito) e a quantidade de horas por dia de exposição em tabagistas passivos ($r=-0.458$; $p=0.0458$). Em relação aos demais índices e fatores não foi observado nenhuma correlação significativa (tabela 3).

[Tabela 3]

Discussão

Os resultados deste estudo demonstraram que tabagistas passivos apresentam função pulmonar reduzida quando comparado a indivíduos sem histórico de exposição à fumaça do cigarro, verificado por meio do índice espirométrico CVF (% do predito). Contudo, esta redução se encontra dentro dos valores espirométricos de normalidade ($\geq 80\%$)³¹. Além disso, a redução da CVF está correlacionada com a quantidade de horas por dia de exposição à fumaça do cigarro. Longitudinalmente, após a cessação da exposição à fumaça do cigarro não foi observado diferenças significativas nos índices espirométricos e nos dos sinais vitais.

Neste estudo, a CVF de tabagistas passivos apresentou uma redução significativa quando comparadas a de indivíduos sem histórico de exposição à fumaça de cigarro.

Este achado corrobora com dados encontrados na literatura. Menzies et al. (2006)²⁶ também observaram que a exposição regular à fumaça do cigarro causou redução da CVF de tabagistas passivos adultos. Outros estudos realizados encontraram resultados semelhantes,^{16, 19, 32} o que reforça os danos na função pulmonar em decorrência da exposição à fumaça do cigarro.

Também foi observado uma correlação moderada inversa entre a CVF e a quantidade de horas por dia de exposição de tabagistas passivos. Este achado está em concordância com a literatura, a qual evidencia que medidas de dose-resposta entre função pulmonar e exposição à fumaça do cigarro estão inversamente associadas,³³ o que indica que quanto maior for a exposição dos tabagistas passivos maior poderá ser a redução da função pulmonar.³⁴

Longitudinalmente, este estudo não observou nenhuma alteração da função pulmonar com a cessação da exposição de tabagistas passivos. Esse achado difere de estudos prévios que demonstraram uma melhora da função pulmonar após dois meses da cessação da exposição de tabagistas passivos.^{26, 35} Vale ressaltar que este estudo não incluiu indivíduos com doença pulmonar diagnosticada e que tenham sido tabagistas ativos em algum momento de suas vidas, enquanto que os outros estudos incluíram indivíduos asmáticos e ex-tabagistas,^{26, 35} o que pode dificultar a comparação dos resultados e contribuir para o contraste dos mesmos.

Em relação aos sinais vitais, não foram observados nenhuma diferença na comparação intra e intergrupo da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, saturação

periférica de oxigênio e frequência respiratória. Os valores arteriais pressóricos encontrados em ambos os grupos estão de acordo com os padrões de normalidade.³⁶

Apesar disso, Markis et al. (2009)³⁷ constataram que tabagistas passivos clinicamente normotensos quando avaliados pela monitoração ambulatorial da pressão arterial apresentaram hipertensão arterial mascarada de acordo com a dose-resposta da exposição à fumaça do cigarro. A oscilação reportada dos valores arteriais pressóricos de tabagistas passivos talvez pode ser explicada pela influência aguda da exposição à fumaça do cigarro. Yarlioglues et al. (2010)³⁸ observaram um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica após 30 minutos de exposição aguda à fumaça do cigarro. No entanto, os níveis pressóricos voltaram aos valores basais após 60 minutos do término da exposição, o que indica a normalização da pressão arterial após a cessação da exposição de tabagistas passivos.

Os valores de monóxido de carbono no ar exalado dos tabagistas passivos se encontraram dentro do padrão de normalidade (COex:<6 ppm).³⁰ Krzch-Falta et al. (2015)³⁹ também observaram valores dentro da normalidade em tabagistas passivos, com média (desvio-padrão) de 3.55 (1.26). Esses valores baixos podem estar relacionados com o tempo de meia-vida do monóxido de carbono no organismo depois da exposição à fumaça do cigarro, a qual tem duração que varia de 78 a 277 minutos,⁴⁰ o que indica que grande parte da concentração deste gás nos tabagistas passivos avaliados neste estudo pode ter sido eliminada até o período de avaliação.

Com relação aos indicadores de exposição à fumaça do cigarro, foi observado que apenas 15.7% dos tabagistas passivos são expostos em outros ambientes além da sua

casa. Este dado evidencia a efetividade das políticas públicas para o controle do tabagismo no Brasil, que contribuiu para a redução da prevalência de tabagistas no país que era de 32,7% em 1997 para 14,8% em 2011.⁴¹

Ainda, este estudo mostrou que 52.6% dos tabagistas não evitam fumar perto de pessoas não tabagistas e que 36.8% deles fumam dentro dos seus domicílios. Tais achados podem estar relacionados com fatores socioeconômicos descritos na literatura que aumentam o risco de exposição à fumaça do cigarro de indivíduos não tabagistas como baixo grau de escolaridade, residência urbana, menor renda familiar e não saber dos prejuízos causados pelo tabagismo passivo.^{42,43}

Foi observado também que 89.4% dos tabagistas passivos sentem o cheiro da fumaça do cigarro mesmo quando o indivíduo tabagista que convive com eles fuma fora dos cômodos da casa. Este achado pode ser explicado pelo fato de as partículas e gases liberados pela fumaça do cigarro serem deslocados pelo vento e poderem adentrar em ambientes internos adjacentes,^{44, 45} o que indica que mesmo o tabagista fumando fora dos cômodos da casa não garante a não exposição de seus familiares.

Vale ressaltar que este estudo possui pontos fortes quanto a avaliação dos efeitos da exposição à fumaça do cigarro. Uma das grandes dificuldades de se avaliar o tabagismo passivo é determinar a magnitude da exposição à fumaça do cigarro. Este estudo avaliou a frequência, por meio da quantidade de dias de exposição por semana, e duração, por meio da quantidade de anos e horas por dia de exposição. Além disso, também foi investigado indicadores que podem afetar o nível de exposição de tabagistas passivos

como quantidade de tabagistas que convivem com tabagistas passivos e exposição em múltiplos ambientes.

Como limitação, pode-se citar que não houve a avaliação da frequência e do tempo que os tabagistas passivos eram expostos à fumaça do cigarro em outros ambientes além da sua casa. Adicionalmente, também pode ser apontado a falta de indicadores biológicos para a análise da exposição de tabagistas passivos como a mensuração dos níveis de cotinina salivar, urinária ou sérica.

Em conclusão, a CVF de tabagistas passivos em comparação a de indivíduos que nunca fumaram se encontra reduzida. Contudo, esta redução se encontra dentro dos valores espirométricos de normalidade. A CVF de tabagistas passivos está inversamente correlacionada com a quantidade de horas por dia de exposição. Além disso, tabagistas passivos não apresentaram alteração dos índices espirométricos e sinais vitais após oito semanas da cessação da exposição à fumaça do cigarro.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro, processo nº 2014/08950-0.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. World Health Organization [homepage da internet]. Geneva; c2016 [atualizado em julho de 2015, acesso em 27 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
2. Ye, X., et al., *Second-hand smoke exposure in different types of venues: before and after the implementation of smoke-free legislation in Guangzhou, China*. BMJ Open, 2014. **4**(2): p. e004273.
3. Callinan, J.E., et al., *Legislative smoking bans for reducing secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(4): p. Cd005992.
4. Palipudi, K.M., et al., *Exposure to tobacco smoke among adults in Bangladesh*. Indian J Public Health, 2011. **55**(3): p. 210-9.
5. King, B.A., S.A. Mirza, and S.D. Babb, *A cross-country comparison of secondhand smoke exposure among adults: findings from the Global Adult Tobacco Survey (GATS)*. Tob Control, 2013. **22**(4): p. e5.
6. Gruer, L., et al., *Smoke-free legislation: global reach, impact and remaining challenges*. Public Health, 2012. **126**(3): p. 227-9.
7. Bonevski, B., et al., *Smoky homes: gender, socioeconomic and housing disparities in second hand tobacco smoke (SHS) exposure in a large population-based Australian cohort*. Prev Med, 2014. **60**: p. 95-101.
8. Pereira, A.M., et al., *Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population--the INAsma study*. Rev Port Pneumol, 2013. **19**(3): p. 114-24.
9. Action on Smoking and Health [homepage da internet]. Londres; c2016 [atualizado em setembro de 2015, acesso em 18 de março de 2016]. Disponível em: http://ash.org.uk/files/documents/ASH_126.pdf.
10. Jones, M.R., et al., *Secondhand tobacco smoke: an occupational hazard for smoking and non-smoking bar and nightclub employees*. Tob Control, 2013. **22**(5): p. 308-14.
11. Agbenyikey, W., et al., *Secondhand tobacco smoke exposure in selected public places (PM2.5 and air nicotine) and non-smoking employees (hair nicotine) in Ghana*. Tob Control, 2011. **20**(2): p. 107-11.
12. Adair-Kirk, T.L., J.J. Atkinson, and R.M. Senior, *Smoke particulates stress lung cells*. Nat Med, 2008. **14**(10): p. 1024-5.
13. Zhang, J.Y., et al., *Lipid-soluble smoke particles damage endothelial cells and reduce endothelium-dependent dilatation in rat and man*. BMC Cardiovasc Disord, 2006. **6**: p. 3.
14. Lipinska-Ojrzanowska, A., et al., *[Smoking at workplace - Legislation and health aspect of exposure to second-hand tobacco smoke]*. Med Pr, 2015. **66**(6): p. 827-36.
15. Lai, H.K., et al., *Lung function and exposure to workplace second-hand smoke during exemptions from smoking ban legislation: an exposure-response relationship based on indoor PM2.5 and urinary cotinine levels*. Thorax, 2011. **66**(7): p. 615-23.
16. Merghani, T.H. and A.M. Saeed, *The relationship between regular second-hand smoke exposure at home and indicators of lung function in healthy school boys in Khartoum*. Tob Control, 2013. **22**(5): p. 315-8.
17. Seyedzadeh, A., F. Hashemi, and A. Soleimani, *Relationship between Blood Pressure and Passive Smoking in Elementary School Children*. Iran J Pediatr, 2012. **22**(3): p. 351-6.
18. Simonetti, G.D., et al., *Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 292-8.

19. Landau, L.I., *Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life*. Paediatr Respir Rev, 2008. **9**(1): p. 39-43; quiz 43-4.
20. Gonzalez Barcala, F.J., et al., *[Parental smoking and lung function in healthy children and adolescents]*. Arch Bronconeumol, 2007. **43**(2): p. 81-5.
21. Minov, J., et al., *Effects of passive smoking at work on respiratory symptoms, lung function, and bronchial responsiveness in never-smoking office cleaning women*. Arh Hig Rada Toksikol, 2009. **60**(3): p. 327-34.
22. Fahim, A.E. and M. El-Prince, *Passive smoking, pulmonary function and bronchial hyper-responsiveness among indoor sanitary workers*. Ind Health, 2012. **50**(6): p. 516-20.
23. Abidin, E.Z., et al., *A survey of schoolchildren's exposure to secondhand smoke in Malaysia*. BMC Public Health, 2011. **11**: p. 634.
24. Kauffmann, F., et al., *Respiratory symptoms and lung function in relation to passive smoking: a comparative study of American and French women*. Int J Epidemiol, 1989. **18**(2): p. 334-44.
25. Robbins, A.S., D.E. Abbey, and M.D. Lebowitz, *Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults*. Int J Epidemiol, 1993. **22**(5): p. 809-17.
26. Menzies, D., et al., *Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places*. Jama, 2006. **296**(14): p. 1742-8.
27. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 319-38.
28. Duarte, A.A., C.A. Pereira, and S.C. Rodrigues, *Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations*. J Bras Pneumol, 2007. **33**(5): p. 527-35.
29. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*. Circulation, 2005. **111**(5): p. 697-716.
30. Hung, J., et al., *Exhaled carbon monoxide level as an indicator of cigarette consumption in a workplace cessation program in Taiwan*. J Formos Med Assoc, 2006. **105**(3): p. 210-3.
31. Pereira, C.A., et al., *Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012*. J Bras Pneumol, 2014. **40**(4): p. 397-402.
32. Freire, A.P., et al., *Influence of Time and Frequency of Passive Smoking Exposure on Mucociliary Clearance and the Autonomic Nervous System*. Respir Care, 2016. **61**(4): p. 453-61.
33. Xu, X. and B. Li, *Exposure-response relationship between passive smoking and adult pulmonary function*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(1): p. 41-6.
34. Chen, R., H. Tunstall-Pedoe, and R. Tavendale, *Environmental tobacco smoke and lung function in employees who never smoked: the Scottish MONICA study*. Occup Environ Med, 2001. **58**(9): p. 563-8.
35. Eisner, M.D., A.K. Smith, and P.D. Blanc, *Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns*. Jama, 1998. **280**(22): p. 1909-14.
36. *[V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]*. Arq Bras Cardiol, 2007. **89**(3): p. e24-79.
37. Makris, T.K., et al., *Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers*. Am J Hypertens, 2009. **22**(8): p. 853-9.
38. Yarlioglu, M., et al., *Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females*. Blood Press Monit, 2010. **15**(5): p. 251-6.

39. Krzych-Falta, E., D. Modzelewska, and B. Samolinski, *Levels of exhaled carbon monoxide in healthy active and passive smokers*. *Przegl Lek*, 2015. **72**(3): p. 99-102.
40. Jo, W.K., J.W. Oh, and J.I. Dong, *Evaluation of exposure to carbon monoxide associated with passive smoking*. *Environ Res*, 2004. **94**(3): p. 309-18.
41. Silva, S.T.d., et al., *Combate ao Tabagismo no Brasil: a importância estratégica das ações governamentais*. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2014. **19**: p. 539-552.
42. Abdullah, A.S., et al., *Correlates of exposure to secondhand smoke (SHS) at home among non-smoking adults in Bangladesh: findings from the ITC Bangladesh survey*. *BMC Pulm Med*, 2014. **14**: p. 117.
43. Fischer, F., et al., *Prevalence and determinants of secondhand smoke exposure among women in Bangladesh, 2011*. *Nicotine Tob Res*, 2015. **17**(1): p. 58-65.
44. Erazo, M., et al., *Secondhand tobacco smoke in bars and restaurants in Santiago, Chile: evaluation of partial smoking ban legislation in public places*. *Tob Control*, 2010. **19**(6): p. 469-74.
45. Seelig, M.F., C.R.J.d. Campos, and J.d.C. Carvalho, *A ventilação e a fumaça ambiental de cigarros*. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2005. **10**: p. 83-90.

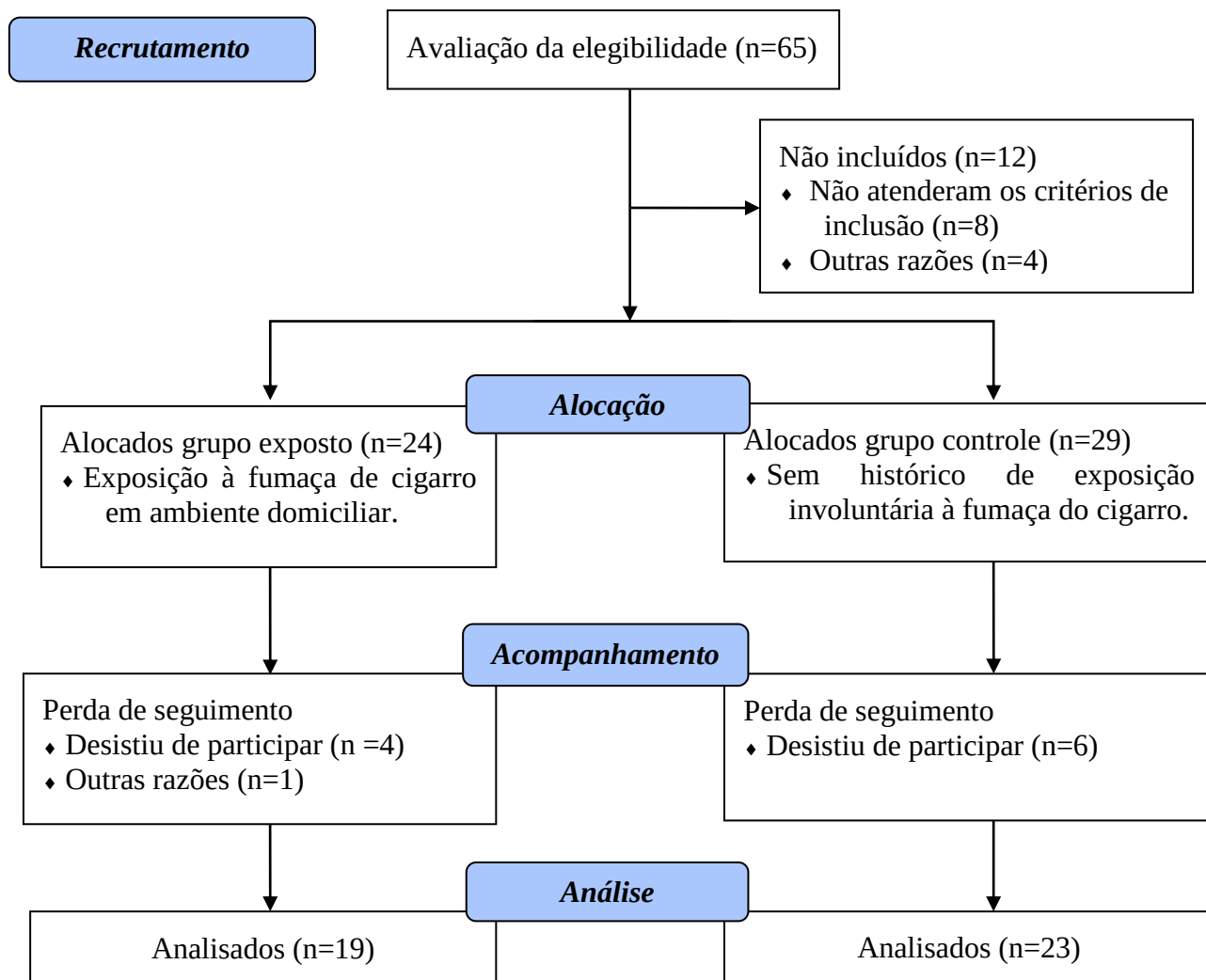


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção e acompanhamento dos participantes da pesquisa.

Tabela 1. Características antropométricas e de exposição à fumaça do cigarro. Os dados estão apresentados em mediana [percentil 25-75].

Variáveis	Grupo exposto (n = 19)	Grupo controle (n = 23)	P
Sexo (F/M)	15/4	15/8	
Idade (anos)	43.0 [34.0-50.0]	46.0 [37.0-49.0]	0.3506
Peso (Kg)	68.9 [62.5-84.2]	75.3 [62.0-85.0]	0.8812
Altura (metros)	1.67 [1.56-1.74]	1.61 [1.54-1.75]	0.9430
IMC (Kg/m ²)	27.0 [24.6-31.6]	28.0 [24.8-31.3]	0.5917
Quantidade de tabagistas no domicílio	1.0 [1.0-2.0]	----	
Dias/Semana de exposição	6.0 [4.0-7.0]	----	
Horas/Dia de exposição	5.0 [3.0-5.0]	----	
Anos de convívio com o tabagista	25.0 [13.0-32.0]	----	

F = Feminino; M = Masculino; IMC = Índice de massa corporal.

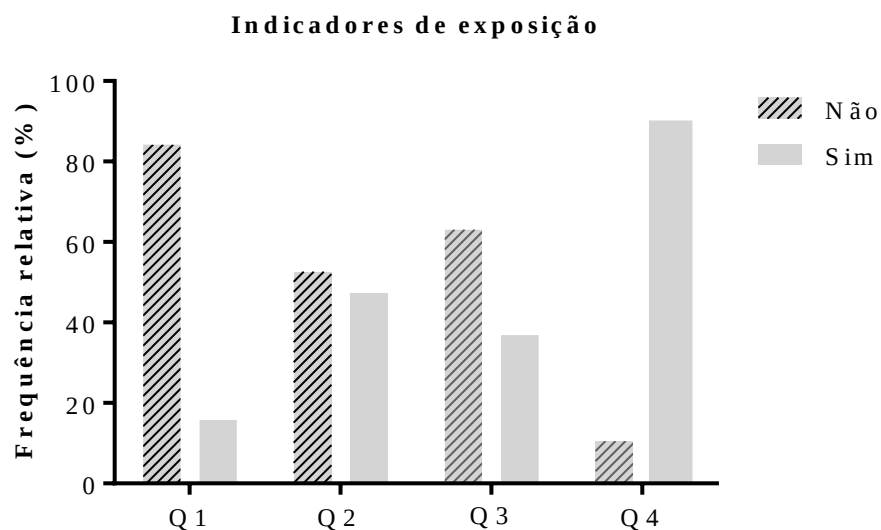


Figura 2. Indicadores de exposição à fumaça do cigarro. Q1: Questão 1 (Você é exposto à fumaça do cigarro em outros ambientes além da sua casa?); Q2: Questão 2 (O tabagista que convive com você evita fumar perto de pessoas não tabagistas?); Q3: Questão 3 (O tabagista que mora com você costuma fumar dentro de casa?); Q4: Questão 4 (Quando o tabagista fuma fora de casa, você sente o cheiro da fumaça de cigarro dentro da sua casa?).

Tabela 2. Índices espirométricos (% do predito), sinais vitais e nível de monóxido de carbono no ar exalado de ambos os grupos durante o período do estudo. Os dados estão apresentados em mediana [percentil 25-75].

Índices espirométricos	Grupo exposto (n = 19)			Grupo controle (n = 23)		
	Basal	Após 8 semanas	<i>p</i>	Basal	Após 8 semanas	<i>p</i>
CVF	97.6 [86.7-109.2]*	99.0 [86.0-108.0]	0.2269	105.7 [93.2-110.7]	106.1 [94.9-110.8]	0.1307
VEF ₁	100.0 [93.0-112.0]	97.8 [92.4-109.3]	0.3563	106.8 [94.9-114.3]	105.2 [93.9-115.3]	0.1210
VEF ₁ /CFV	104.0 [95.0-107.0]	102.2 [94.6-109.2]	0.1533	106.0 [94.3-108.5]	101.9 [95.8-107.5]	0.8461
FEF _{25-75%}	105.0 [96.0-145.0]	107.3 [95.7-143.9]	0.9075	106.7 [93.9-148.7]	107.8 [94.5-51.6]	0.7607
PAS (mmHg)	120.0 [110.0-130.0]	110.0 [100.0-130.0]	0.0625	110.0 [110.0-120.0]	120.0 [110.0-120.0]	0.2344
PAD (mmHg)	73.0 [67.0-80.0]	70.0 [70.0-80.0]	0.5313	70.0 [70.0-80.0]	70.0 [70.0-80.0]	0.6875
FC (bpm)	75.6 [64.5-92.4]	72.3 [66.1-89.5]	0.1057	78.9 [62.1-89.8]	77.5 [64.8-88.9]	0.9245
SpO ₂ (%)	98.0 [97.0-99.0]	97.0 [97.0-98.0]	0.1875	98.0 [97.0-98.0]	97.0 [97.0-98.0]	0.4375
f (irpm)	16.0 [16.0-20.0]	16.0 [16.0-18.0]	0.6250	16.0 [16.0-20.0]	16.0 [16.0-18.0]	0.2813
COex (ppm)	1.0 [0.0-3.0]	0.0 [0.0-2.0]	0.5000	2.0 [0.0-4.0]	2.0 [0.0-0.3]	0.5000
COHb (%)	0.1 [0.0-0.4]	0.0 [0.0-0.3]	0.5000	0.3 [0.0-0.6]	0.3 [0.0-0.6]	0.9999

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Razão entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25%-75% da curva expiratória forçada; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; FC: frequência cardíaca; bpm: Batimento por minuto; SpO₂: Saturação periférica de oxigênio; f: frequência respiratória; irpm: incursões respiratórias por minuto; COex: monóxido de carbono no ar exalado; ppm: Partículas por milhão; COHb: Carboxihemoglobina; *Diferença estatisticamente significativa em comparação ao basal do grupo controle ($p = 0.0456$).

Tabela 3. Correlação entre o histórico de exposição à fumaça do cigarro e índices espirométricos (% do predito) de tabagistas passivos.

Índices espirométricos Fatores de exposição	CVF		VEF ₁		VEF ₁ /CVF		FEF _{25-75%}	
	r ou ρ	<i>p</i>	r ou ρ	<i>p</i>	r ou ρ	<i>p</i>	r ou ρ	<i>p</i>
Quantidade de tabagistas no domicílio	0.2274	0.3491	0.0826	0.7365	-0.3514	0.1401	-0.1447	0.5545
Dias/Semana de exposição	-0.0036	0.9881	0.0924	0.7065	0.1758	0.4715	0.1941	0.4158
Horas/Dia de exposição	-0.4582	0.0458*	-0.2920	0.2252	0.4273	0.0680	0.2396	0.3231
Anos de convívio com o tabagista	0.1390	0.5705	0.1623	0.5067	0.0709	0.7799	0.1808	0.4590

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: Razão entre o volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25%-75% da curva expiratória forçada; r ou ρ: Valores correspondentes ao teste de correlação de Pearson ou Spearman, respectivamente, dependendo da normalidade de distribuição dos dados; *Diferença estatística significativamente.

RELATIONSHIP BETWEEN LOW BACK PAIN AND ASTHMA WHEN GENETICS AND EARLY SHARED ENVIRONMENT FACTORS ARE CONSIDERED: INSIGHTS FROM TWO POPULATION-BASED TWIN STUDIES

Gabriel F S Brigida¹, Amabile B Dario², Joshua R. Zadro², Juan R. Ordoñana³, Juan F. Sánchez-Romera³, Paulo H Ferreira², Dionei Ramos¹.

¹Department of Physiotherapy, Faculty of Science and Technology, São Paulo State University, Presidente Prudente, Brazil.

²Discipline of Physiotherapy, Faculty of Health Sciences, The University of Sydney, Sydney, Australia.

³Murcia Twin Registry, Department of Human Anatomy and Psychobiology, University of Murcia, and IMIB-Arrixaca, Spain.

Corresponding author:

Gabriel F S Brígida

Roberto Simonsen street, number 305.

Postal code: 19060-900 – Presidente Prudente – SP [Brasil]

Tel: +55 18 32295821 - Fax: +55 18 32295550

E-mail: gabrielfaustino_gf@hotmail.com

ABSTRACT

Purpose:

To investigate the association between LBP and asthma in a large sample of twins from Australia and Spain.

Methods:

A cross-sectional association between lifetime prevalence of chronic LBP and asthma was investigated in 4,808 adult twins (combined data), with 2,660 and 2,148 twins from the Australia Twin Registry and Murcia Twin Registry, respectively (data stratified by each registry). We performed the analysis in four stages: i) unadjusted total sample analysis, ii) adjusted total sample analysis, iii) within-pair dizygotic (DZ) case-control analysis, and iv) within-pair monozygotic (MZ) case-control analysis. Odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) were calculated.

Results:

Lifetime prevalence of LBP was associated with asthma in the combined sample (OR 1.44; 95% CI: 1.21 to 1.73) and in Australian twins only (OR 1.50; 95% CI: 1.22 to 1.86), even after adjusting for confounding factors such as age, gender, body mass index (BMI), and smoking. However, when adjusting for the effects of genetics and early shared environment in DZ and MZ twins, the strength of the association decreases in magnitude and is no longer statistically significant. In addition, the association between LBP and asthma was not observed in the Spanish twins.

Conclusions:

LBP is associated with asthma in the combined sample of twins (including Australian and Spanish twins) and in the Australian Twins. However, genetics and early shared environment seem to attenuate the strength of this association when these contributing factors are

controlled for. Moreover, specific circumstances such as disease prevalence and geographical location exposures should be taken into account, as they appear to also influence this association.

Keywords: Low Back Pain, Asthma, Twin, Gene-Environment Interaction.

Introduction

Low back pain (LBP) is a global health problem, and the leading cause of years lived with disability worldwide [1]. LBP affects up to 84% of people at some point in their lives, with approximately two thirds of those who suffer a recent episode of LBP failing to recover within 12 months [1-3]. As a result of the prevalence and recurrent nature of LBP, its financial burden is enormous across many countries [1, 4]. In Australia, the annual direct and indirect costs associated with LBP are estimated at \$4.8 billion, while the cost of lost working days from LBP in Spain has been estimated over €160 million [5, 6]. Despite the magnitude of the problem, the etiology of LBP is still poorly understood [7] which limits the implementation of effective preventive and treatment interventions.

Numerous risk factors for the onset of LBP have been investigated including obesity, aging, physical work, smoking, and associated comorbidities including respiratory conditions [8-12]. Among the respiratory conditions investigated, it appears that asthma has an important role in LBP across the lifespan. Asthma has been found to be associated with LBP in adolescents [13], adults [14], and older people [15]. This relationship is important given that Danish adolescents suffering from asthma have an increased risk (OR 1.34; 95% CI, 1.10 to 1.62) of developing persistent LBP into adulthood [13]. However, the nature of the relationship between LBP and asthma remains unclear.

To gain a clearer understanding on the relationship between LBP and asthma, and elucidate a possible causal path between these conditions, it seems important to consider the effects of genetics and early shared environmental factors. The influence of genetics on the variability (heritability) of LBP and asthma phenotypes has been recognized [16-21], with heritability estimates ranging from 21% to 67% in LBP and 53% to 68% in asthma [16, 22]. In addition,

since the prevalence and clinical presentation of LBP and asthma vary across countries, it is important to consider the influence of environmental exposures and population characteristics (including lifestyle factors) when investigating this relationship [2, 23]. Importantly, genetics and early shared environment factors have been shown to influence the relationship between LBP and other co-morbidities, and without their adjustment this relationship might not be accurate and reliable [24-26]. For example, when genetics is considered, the relationship between LBP and depression is attenuated and possibly not consistent with causality [24].

Therefore, the present study aimed to investigate the association between LBP and asthma in a large sample of twins from Australia and Spain. First, we investigated this association using the combined sample, and then we stratified by country to account for country specific environmental exposures. Second, we used a twin case-control design to adjust for the effects of genetics and early shared environment.

Methods

Data collection and participants: Data for this study was drawn from the Australian Twin Registry (ATR) and the Murcia Twin Registry (MTR) in Spain. The combined sample included a total of 4,808 adult twins, with 2,660 and 2,148 twins from the ATR and MTR, respectively. The ATR includes over 60,000 twins registered across Australia, including all zygosity types and ages. Data from the ATR for this study was collected using an online questionnaire in 2013, with adult twins holding a current email address with the ATR being invited to participate. The research ethics committee of Melbourne University approved the ATR protocols and participants provided informed consent. The MTR is the result of collaboration between the University of Murcia and the regional Health Authority, comprising adult twins aged between 43 to 71 years born in the region of Murcia, Spain. For this study,

the data used was collected via face-to-face or telephone interviews between 2009 and 2011. The MTR protocols were approved by The Murcia University research ethics committee and participants provided written informed consent when interviewed in person or oral consent when a telephone interview was used. Further information about the characteristics of the ATR and MTR, including data collection procedures are detailed elsewhere [27, 28].

Assessment of LBP: The outcome for this study was lifetime prevalence of LBP. Australian twins responded to the following question: “Has a doctor ever diagnosed you with back pain?” Participants from the MTR answered the following question from the Spanish National Health Survey: “Have you ever suffered from chronic LBP?” and “Did a doctor tell you that?” Chronic LBP was defined and explained to Spanish twins as the presence of pain in the lower back area lasting six months or longer, including seasonal or recurrent episodes.

Assessment of Asthma: To assess the lifetime prevalence of asthma, twins from the ATR and MTR were asked a similar question: “Have you been told by a doctor that you suffer from asthma?”

Assessment of possible confounding factors: In addition to genetics and early shared environment factors, the selection of adjusting variables was based on factors potentially associated with LBP and asthma, as well as data availability, including age, gender, BMI, and smoking. Data on these variables were extracted from the self-reported questionnaires in both twin registers. BMI was assessed by calculating the weight in kilograms divided by the square height in meters. Data on participants’ smoking was dichotomized as smoker (ex and current smoker) or non-smoker (never and occasional smoker).

Statistical analysis: We investigated the association between LBP and asthma with combined data as well as data stratified by each registry (ATR and MTR). Univariate (unadjusted) and multivariate regression models were used and the estimates of the associations were expressed in odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). We performed the analysis in four stages: i) unadjusted total sample analysis, ii) adjusted total sample analysis, iii) within-pair dizygotic (DZ) case-control analysis, and iv) within-pair monozygotic (MZ) case-control analysis (Figure 1). Theoretically, the levels of adjustment for confounding factors increase throughout the analytical stages. In the first analytical stage (total sample) twins were analyzed as individuals, regardless of zygosity or LBP status. Secondly, we performed the total sample analysis adjusting for age and gender so that results could be comparable with the case-control analysis where twin pairs are naturally matched for age and gender (in same-sex twin pairs). Additionally, smoking and BMI were entered in the multivariate regression models when p-values for associations in univariate models with both phenotypes were <0.2 . For the total sample analyses, intra-cluster correlation was used to control for similarities shared by twins. To investigate if genetics and early shared environment factors affect the relationship between LBP and asthma, we performed the DZ and MZ within-pair case-control analyses including only complete twin pairs discordant for LBP. In theory, third and fourth analytical stages allow for the adjustment of an early environment that is shared by twins with the assumption that twin pairs were raised together and were exposed to a similar environment during childhood. Moreover, 50% and almost 100% of the genetic effects are adjusted for using DZ and MZ twin pairs, respectively. STATA statistical software (version 13.0, StataCorp, College Station, TX, USA) was used to perform all the data analysis, and the level of significance was set at 0.05.

[Figure 1]

Results

Sample characteristics

Of the combined sample of 4,808 adult twins, there were 2,179 (45.3%) DZ twins and 2,629 (54.7%) MZ twins. The characteristics of twins from the combined sample, and from the ATR and MTR, are described in Table 1. There were 1,533 twins reporting LBP at some point in their lives (31.8%). This lifetime prevalence of LBP was similar in the ATR (31.5%) and in the MTR (32.3%). The prevalence of asthma in the combined sample was 13.5%. However, the prevalence of reported asthma was much higher among Australian twins (21.0%) compared to Spanish twins (4.3%). In addition, Australian twins were slightly younger [mean age (standard deviation) ATR: 48.4 (15.0) vs MTR: 53.6 (7.4)], had a smaller BMI [ATR: 25.5 (5.4) vs MTR: 27.4 (4.5)], and were less likely to be a current smoker (ATR: 29.7% vs MTR: 57.4%), compared to Spanish twins. The number of females was higher in both samples (ATR: 77.7%; MTR: 54.7%) and a considerable percentage of Australian twins were MZ (72.2%) in comparison to Spanish twins (32.9%).

[Table 1]

Australian and Spanish twins: Total sample and within-pair case-control analyses

In the total sample unadjusted analysis, there were 4,786 adult twins with data available from the MTR and ATR. There was a significant association between LBP and asthma (OR 1.36; 95% CI: 1.14 to 1.63). After adjusting the total sample analysis for age and gender, the association remained and tended to be stronger (OR 1.44; 95% CI: 1.21 to 1.73). In the within-pair case-control analysis, there were 395 DZ and 411 MZ twin pairs discordant for LBP status. The association between LBP and asthma was no longer significant and tended to be weaker in the analysis of DZ (OR 1.39; 95% CI: 0.85 to 2.27) and MZ twin pairs (OR 1.20; 95% CI: 0.76 to 1.90).

Australian twins: Total sample and within-pair case-control analyses

Similarly to the combined sample, there was a significant association between LBP and asthma in the unadjusted total sample analysis (OR 1.40; 95% CI: 1.14 to 1.71) and the total sample adjusted for age, gender, BMI, and smoking (OR 1.50; 95% CI: 1.22 to 1.86). In the within-pair twin case-control analysis, there were 148 DZ and 270 MZ twin pairs discordant for LBP status. The association between LBP and asthma was no longer significant and tended to be weaker in the analysis of DZ (OR 1.28; 95% CI: 0.71 to 2.32) and MZ twin pairs (OR 1.34; 95% CI: 0.81 to 2.23).

Spanish twins: Total sample and within-pair case-control analyses

There was no association between LBP and asthma in the unadjusted total sample analysis (OR 1.47; 95% CI: 0.96 to 2.25) or the total sample analysis adjusted for age, gender, BMI, and smoking (OR 1.26; 95% CI: 0.81 to 1.94), although the unadjusted total sample analysis was close to reaching statistical significance ($p=0.08$). In the within-pair case-control analysis, there were 228 DZ and 113 MZ twin pairs discordant for LBP status. There was no association between LBP and asthma in the analysis of DZ (OR 1.26; 95% CI: 0.47 to 3.39) or MZ twins (OR 1.16; 95% CI: 0.30 to 4.44). The analyses steps in the samples can be observed in the table 2.

[Table 2]

Discussion

Summary of our findings

The results of our study indicate that lifetime prevalence of LBP is associated with asthma in the combined sample (including Australian and Spanish twins) and in Australian twins only.

However, when adjusting for the effects of genetics and early shared environment in DZ and MZ twins, the strength of the association decreases in magnitude and is no longer statistically significant. It suggests that we can not rule out the possibility that the relationship between LBP and asthma could be possibly the result of genetic or environmental factors influencing both conditions. In addition, the association between LBP and asthma was not observed in the Spanish twins, which might be related to the country circumstances such as disease prevalence and geographical location exposures.

Comparison of findings with previous research

We found a significant association between LBP and asthma in the combined sample of twins (including Australian and Spanish twins) (adjusted OR 1.44; 95% CI, 1.21 to 1.73) and in Australian twins only (adjusted OR 1.50; 95% CI: 1.22 to 1.86), consistent with existing studies investigating the association between LBP and asthma [12, 13, 15, 29-31]. For instance, a study by Hurwitz and colleagues (1999) [31] demonstrated a relationship between LBP and asthma in a sample of 6,836 united states adults non-twins (adjusted OR 1.46, 95% CI: 1.02 to 2.08). Moreover, a systematic review of twin studies [16] demonstrated a significant association between LBP and asthma (pooled OR 1.6; 95% CI: 1.4 to 1.8) after pooling results from three cross-sectional twin studies from Denmark. However, we were unable to demonstrate a clear association between LBP and asthma in the sample of twins from Spain (adjusted OR 1.26; 95% CI: 0.81 to 1.94, $p = 0.301$), which we suspect might be related to the low prevalence of asthma in this sample (4.3%) (Figure 2). Studies which report a significant association between LBP and asthma appear to have samples with a higher prevalence of asthma. For example, the prevalence of asthma in the sample of Australian twins utilized in this study was 21.0%, while the sample of Danish twins from a study by Hestbaek and colleagues (2006) [13] reported a similar prevalence of asthma (28%) and found

a significant association between persistent LBP and asthma (adjusted OR 1.44, 95% CI: 1.21 to 1.71). These sample-specific differences may also be reflecting the fact that the prevalence and clinical presentation of asthma varies across countries [32, 33]. These studies show that the highest prevalence rates of asthma is observed in Australia, where adults reported the highest prevalence of doctor diagnosed (21%) and clinical/treated asthma (21.5). In contrast, the prevalence of asthma in Spain is much lower, as it is in the Mediterranean region [34]. The prevalence of asthma in Australian twins and Spanish twins observed in this study are in agreement with the Global Asthma Report of 2014 [34], which indicate that our samples provided an adequate representation of both populations. In light of our results, it seems important to consider the influence of specific circumstances affecting prevalence in countries when investigating the relationship between LBP and asthma, such as lifestyle factors, air pollution, smoking, climatic differences among countries and their impact to the individuals [2, 23, 35].

[Figure 2]

To our knowledge, this study is the first study to investigate the association between LBP and asthma utilizing two population-based samples of twins, increasing the sample size and subsequently the precision of our estimates. This is particularly important when investigating the role of genetics and early shared environment since previous twin studies in the field have been limited in their ability to draw firm conclusions due to large reductions in sample size when adjusting for the effects of genetics and early shared environment [24, 26]. Our results show that the association between LBP and asthma decreases in magnitude and is no longer statistically significant when we performed the within-pair case-control analysis to adjust for genetics and early shared environment in the combined sample (figure 3). This suggests that the commonly reported association between LBP and asthma might have been confounded by

genetics and early shared environment. However, our results appear to conflict with a previous study conducted by Hestbaek and colleagues (2004) [29] which reported a significant association between the lifetime prevalence of LBP and asthma (OR 1.62; 95% CI: 1.28 to 2.06) in young MZ twins discordant for LBP status. Plausible explanations for these conflicting results might be sample differences (e.g. age) or the way genetics and the environment interact, particularly since environmental exposures specific to geographical locations appear to be important when investigating the relationship between LBP and asthma [2, 23]. A twin study conducted by Thomsen and colleagues (2011) [36] demonstrated that changes to the environment in which individuals are exposed has increased the expression of certain genes, leading to increased heritability estimates for asthma overtime. Therefore, genetics and environment interplay could be playing a role in the relationship between LBP and asthma.

[Figure 3]

Strengths and Limitations

This study has a considerable number of strengths. First, we utilised large samples of twins, increasing our ability (power) to detect a difference between subjects with and without LBP with respect to asthma. Second, the within-pair case-control analysis is a powerful method of controlling for confounders allowing adjustment for the effects of genetics and early shared environment. Since genetics and early shared environment have been shown to impact on the prevalence of LBP [16] and asthma [22], adjusting for these factors allows us to generate more precise estimates for the association between LBP and asthma. Third, the definition of asthma utilised in both the MTR and ATR are consistent with other studies in the field [13, 15, 31], facilitating easy comparisons of results. Fourth, our study is the first to investigate the relationship between LBP and asthma using two large samples of twin from different

countries. This allowed us to investigate how the relationship between LBP and asthma can change depending on sample characteristics, genetic factors, and environmental exposure.

There are also certain shortcomings that need to be considered when interpreting the results. First, when adjusting for the effects of genetics and early shared environment in the combined sample, we experienced a decrease in numbers from the total sample analysis ($n = 4786$) to the within-pair case-control analysis ($n = 395$ and $n = 411$ twins pairs in the analysis of DZ and MZ twins respectively). The reduction in sample size may reduce power and potentially explain the lack of statistical significance in any within-pair case-control analysis. However, the combination of two samples of twins may have allowed us to overcome this problem. Thus, it is unlikely that a lack of statistical significance in the within-pair case-control analysis is due to a small sample. Second, questions regarding LBP status from the MTR and ATR are not equal, so comparing results between the samples needs to be approached with caution. Participants in the MTR reported having chronic LBP while twins in the ATR reported having any LBP diagnosed by a physician. Hence, although the prevalence is very similar (around 32% in both samples), it is possible that different phenotypes of LBP were assessed. Third, this is a cross-sectional study which does not allow us making firm conclusions regarding asthma as a risk factor, or not, for LBP because temporality was not assessed.

Implications of study findings for research and clinical practice

Our results suggest the association between LBP and asthma is attenuated when controlling for the effects of genetics and early shared environment. A potential hypothesis is that the coexistence of LBP and asthma may be due to genetic or environmental factors that influence both conditions. However, to better understand the true relationship between LBP and asthma,

future studies should employ a longitudinal twin-control design to investigate whether asthma increases, or not, the risk of LBP while adjusting for the confounding effects of genetics and early shared environment.

In addition, future research should consider the role of environmental exposure specific to geographical locations when investigating this relationship. Our results demonstrated a significant association between LBP and asthma in Australian twins, but not Spanish twins. The prevalence of asthma varies considerably across countries [32], and may explain differences in the association between LBP and asthma for Australian and Spanish twins. Therefore, future research should consider country specific characteristics when investigating the relationship between asthma and the risk of LBP.

Although the mechanisms linking LBP and asthma are not fully understood, our study and others [12, 13, 15, 29-31] have shown that asthma and LBP cluster in some individuals. For instance, in the Australian twin sample, 7.9% of the twins reported suffering from both conditions. Having more than one chronic medical conditions has been associated with higher disability and poor quality of life, as well as higher treatment burden (i.e. multiple appointments and complex self-management) [37]. Therefore, it may have implication for clinical practice as the coexistence of LBP with asthma may require a more complex model of care for these patients. During asthma exacerbations, there is increased activity in the respiratory, chest wall and abdominal muscles in response to hyperinflation of the lungs [38, 39]. It has been suggested that these muscles play an important role in stabilizing the spine. For instance, besides being the main muscle for active inspiration, the diaphragm appears to play a role in spinal stabilization [40]. Consequently, it has been hypothesised that the increased breathing effort in people with asthma could lead to overloading and adaptations of

these muscles, resulting in changes to spinal stabilization and pain [41-43]. This may have implications for the development of future management strategies for people with LBP and asthma, since early management of asthma exacerbations could have the potential to reduce the load on the respiratory muscle system, preventing further adaptations to spinal stabilization which is already altered in people with LBP [44]. Moreover, those with LBP and asthma may represent a subgroup of people who would potentially benefit better from a motor control approach which focus in exercises to improve spinal stability [45]. These hypotheses will need to be explored in future studies.

In summary, LBP is associated with asthma in the combined sample of twins (including Australian and Spanish twins) and in Australian Twins, even after adjustment for age, gender, BMI, and smoking. However, genetics and early shared environment seems to attenuate the strength of this association when these contributing factors are controlled for. Moreover, specific circumstances such as disease prevalence and geographical location exposures should be taken into account, as they appear to also influence this association. Further longitudinal twin case-control studies are required to confirm the findings in this investigation and to clarify the causality of the LBP-asthma relationship.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the participation of the twins and the assistance of staffs and researchers from the Australian Twin Registry and the Murcia Twin Registry for the contribution and implementation of this study. The Australian Twin Registry is supported by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) Enabling Grant #628911. The Murcia Twin Registry is supported by the Seneca Foundation, Regional Agency for Science and Technology, Murcia, Spain (08633/PHCS/08 and 15302/PHCS/10), and the

Ministry of Economy and Competitiveness, Spain (PSI2009-11560; PSI2014-56680-R). We also would like to acknowledge The São Paulo Research Foundation – FAPESP for the financial support (master degree scholarship, Grant Number 2014/08950-0; and FAPESP research internship abroad, Grant Number 2015/11876-0).

Conflict of interest

None.

References

1. Vos, T., et al., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.
2. Hoy, D., et al., *A systematic review of the global prevalence of low back pain*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(6): p. 2028-37.
3. Costa Lda, C., et al., *Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study*. Bmj, 2009. **339**: p. b3829.
4. Hong, J., et al., *Costs associated with treatment of chronic low back pain: an analysis of the UK General Practice Research Database*. Spine (Phila Pa 1976), 2013. **38**(1): p. 75-82.
5. *Arthritis and Osteoporosis Victoria. A problem worth solving. The rising cost of musculoskeletal conditions in Australia*. Melbourne: Arthritis and Osteoporosis Victoria with Deloitte Access Economics: 2013.
6. Salvans, M.M. and M.A. Gonzalez-Viejo, *[Disability by low back pain in Spain from 2000 to 2004]*. Medicina Clinica, 2008. **131**(8): p. 319.
7. Balague, F., et al., *Non-specific low back pain*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 482-91.
8. Oliveira, V.C., et al., *Risk factors for low back pain: insights from a novel case-control twin study*. The Spine Journal, 2015. **15**(1): p. 50-57.
9. Li, J.Y., et al., *Risk factors of low back pain among the Chinese occupational population: a case-control study*. Biomed Environ Sci, 2012. **25**(4): p. 421-9.
10. Shiri, R., et al., *The association between smoking and low back pain: a meta-analysis*. Am J Med, 2010. **123**(1): p. 87.e7-35.
11. Synnot, A. and M. Williams, *Low back pain in individuals with chronic airflow limitation and their partners--a preliminary prevalence study*. Physiotherapy Research International, 2002. **7**(4): p. 215-27.
12. Holmberg, S., et al., *Low back pain comorbidity among male farmers and rural referents: a population-based study*. Ann Agric Environ Med, 2005. **12**(2): p. 261-8.
13. Hestbaek, L., C. Leboeuf-Yde, and K.O. Kyvik, *Is comorbidity in adolescence a predictor for adult low back pain? A prospective study of a young population*. BMC Musculoskelet Disord, 2006. **7**: p. 29.
14. Hurwitz, E.L. and H. Morgenstern, *Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States*. American Journal of Epidemiology, 1999. **150**(10): p. 1107-16.
15. Hartvigsen, J., K. Christensen, and H. Frederiksen, *Back pain remains a common symptom in old age. a population-based study of 4486 Danish twins aged 70-102*. Eur Spine J, 2003. **12**(5): p. 528-34.
16. Ferreira, P.H., et al., *Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples*. Eur J Pain, 2013. **17**(7): p. 957-71.
17. Holguin, F., et al., *Country of Birth as a Risk Factor for Asthma among Mexican Americans*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005. **171**(2): p. 103-108.
18. Chou, Y.C., et al., *Low back pain associated with sociodemographic factors, lifestyle and osteoporosis: a population-based study*. J Rehabil Med, 2013. **45**(1): p. 76-80.
19. Koyanagi, A., et al., *The association between obesity and back pain in nine countries: a cross-sectional study*. BMC Public Health, 2015. **15**.
20. El-Metwally, A., et al., *Genetic and environmental influences on non-specific low back pain in children: a twin study*. Eur Spine J, 2008. **17**(4): p. 502-8.
21. Toskala, E. and D.W. Kennedy, *Asthma risk factors*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5 Suppl 1**: p. S11-6.

22. Thomsen, S.F., et al., *Estimates of asthma heritability in a large twin sample*. Clin Exp Allergy, 2010. **40**(7): p. 1054-61.
23. Masoli, M., et al., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. Allergy, 2004. **59**(5): p. 469-78.
24. Pinheiro, M.B., et al., *Genetics and the environment affect the relationship between depression and low back pain: a co-twin control study of Spanish twins*. Pain, 2015. **156**(3): p. 496-503.
25. Dario, A.B., et al., *The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies*. Spine J, 2015. **15**(5): p. 1106-17.
26. Dario, A.B., et al., *Are obesity and body fat distribution associated with low back pain in women? A population-based study of 1128 Spanish twins*. Eur Spine J, 2015.
27. Hopper, J.L., et al., *Australian Twin Registry: 30 years of progress*. Twin Res Hum Genet, 2013. **16**(1): p. 34-42.
28. Ordonana, J.R., et al., *The Murcia Twin Registry: a population-based registry of adult multiples in Spain*. Twin Res Hum Genet, 2013. **16**(1): p. 302-6.
29. Hestbaek, L., et al., *Comorbidity with low back pain: a cross-sectional population-based survey of 12- to 22-year-olds*. Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(13): p. 1483-91; discussion 1492.
30. Hestbaek, L., C. Leboeuf-Yde, and C. Manniche, *Is low back pain part of a general health pattern or is it a separate and distinctive entity? A critical literature review of comorbidity with low back pain*. J Manipulative Physiol Ther, 2003. **26**(4): p. 243-52.
31. Hurwitz, E.L. and H. Morgenstern, *Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States*. Am J Epidemiol, 1999. **150**(10): p. 1107-16.
32. To, T., et al., *Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 204.
33. Braman, S.S., *The global burden of asthma*. Chest, 2006. **130**(1 Suppl): p. 4s-12s.
34. Global Asthma Network. *The global asthma report 2014*. Available at: <http://www.globalasthma-report.org/>. Accessed on 12 December 2015.
35. *Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*. Eur Respir J, 1996. **9**(4): p. 687-95.
36. Thomsen, S.F., et al., *Increase in the heritability of asthma from 1994 to 2003 among adolescent twins*. Respir Med, 2011. **105**(8): p. 1147-52.
37. Wallace, E., et al., *Managing patients with multimorbidity in primary care*. BMJ, 2015. **350**.
38. Martin, J., et al., *The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma*. Am Rev Respir Dis, 1980. **121**(3): p. 441-7.
39. Cala, S.J., J. Edyvean, and L.A. Engel, *Chest wall and trunk muscle activity during inspiratory loading*. J Appl Physiol (1985), 1992. **73**(6): p. 2373-81.
40. Hodges, P.W. and S.C. Gandevia, *Changes in intra-abdominal pressure during postural and respiratory activation of the human diaphragm*. J Appl Physiol (1985), 2000. **89**(3): p. 967-76.
41. Janssens, L., et al., *Inspiratory muscle training affects proprioceptive use and low back pain*. Med Sci Sports Exerc, 2015. **47**(1): p. 12-9.
42. Almeida, V.P., et al., *[Correlation between pulmonary function, posture, and body composition in patients with asthma]*. Rev Port Pneumol, 2013. **19**(5): p. 204-10.
43. Lunardi, A.C., et al., *Musculoskeletal dysfunction and pain in adults with asthma*. J Asthma, 2011. **48**(1): p. 105-10.
44. Hodges, P.W. and C.A. Richardson, *Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain: a motor control evaluation of transversus abdominis*. Spine, 1996. **21**(22): p. 2640-2650.

45. Costa, L.O.P., et al., *Motor Control Exercise for Chronic Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial*. Physical Therapy, 2009. **89**(12): p. 1275-1286.

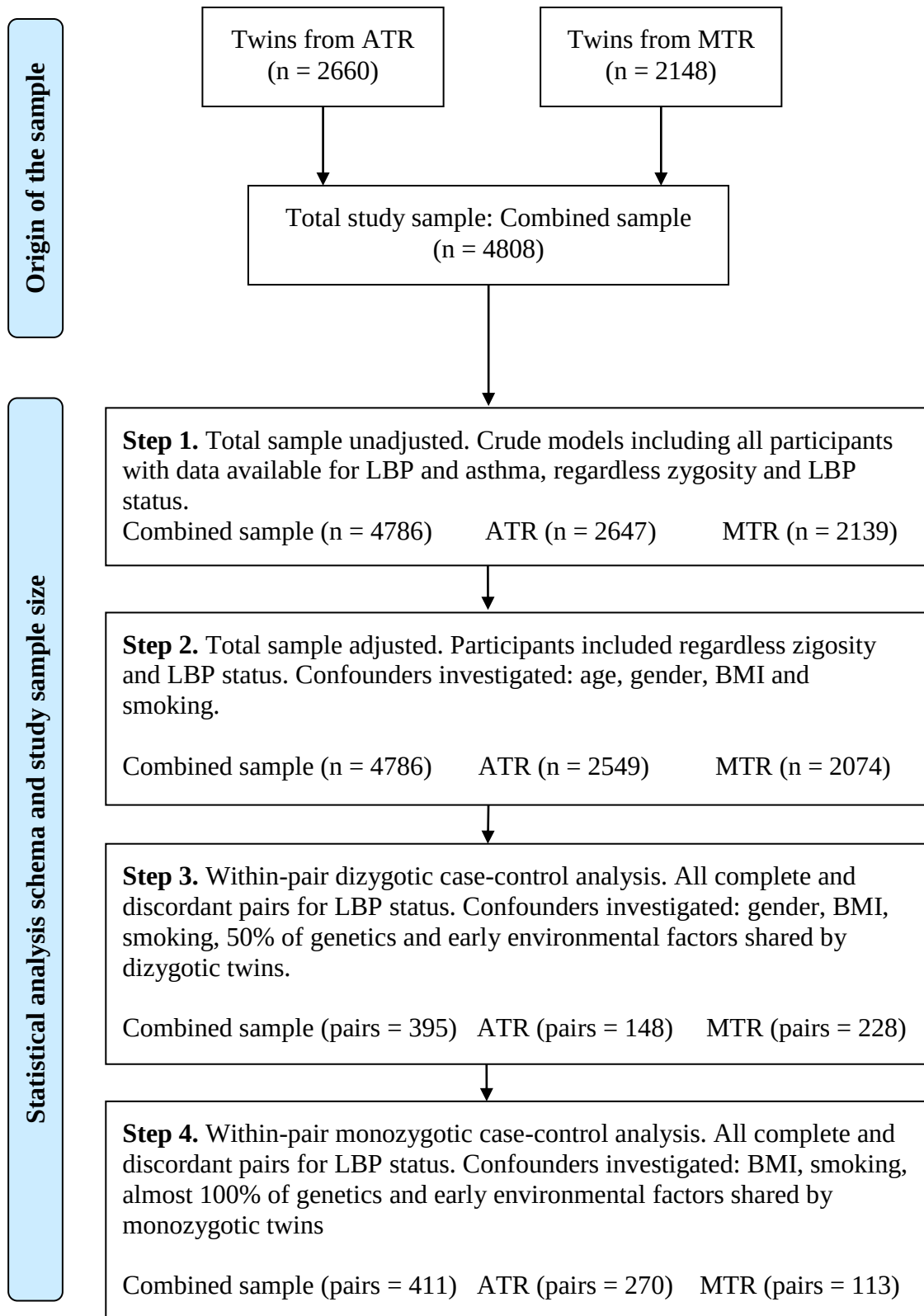


Figure 1. Origin of the twin sample, statistical analysis scheme and sample size for each analysis step. ATR – Australian Twin Registry; MTR – Murcia Twin Registry; LBP - low back pain; BMI - body mass index.

Table 1 Study sample characteristics of anthropometric data, lifestyle factors, low back pain and asthma outcomes.

Variables	Combined sample		ATR		MTR	
	Mean (SD) or %	n	Mean (SD) or %	n	Mean (SD) or %	n
Age (years)	50.7 (12.46)	4808	48.4 (15.0)	2660	53.6 (7.4)	2148
BMI (kg/m ²)	26.4 (5.08)	4654	25.5 (5.4)	2563	27.4 (4.5)	2091
Male	32.5%	1568	22.2%	531	45.2%	977
Current smoker	42.0%	2018	29.7%	790	57.4%	1228
Zygosity						
DZ	45.3%	2179	27.7%	738	67.0%	1441
MZ	54.6%	2629	72.2%	1922	32.9%	707
LBP ^a	31.8%	1533	31.5%	839	32.3%	694
Asthma ^a	13.5%	649	21.0%	556	4.3%	93

ATR – Australian Twin Registry; MTR – Murcia Twin Registry; BMI - body mass index; DZ - dizygotic; MZ - monozygotic; LBP - low back pain; SD - standard deviation; ^aPercentage of participants reporting the condition.

Table 2 Total sample analysis and within-pair twin case-control analysis for low back pain according to asthma outcome.

Multivariate models	OR (95% CI)	p-value	n
Combined sample			
Total sample (unadjusted)	1.36 (1.14 to 1.63)	0.001	4786
Total sample ^a	1.44 (1.21 to 1.73)	<0.001	4786
DZ pairs ^a	1.39 (0.85 to 2.27)	0.194	395
MZ pairs	1.20 (0.76 to 1.90)	0.420	411
ATR			
Total sample (unadjusted)	1.40 (1.14 to 1.71)	0.001	2647
Total sample ^{abc}	1.50 (1.22 to 1.86)	<0.001	2549
DZ pairs ^{abc}	1.28 (0.71 to 2.32)	0.409	148
MZ pairs ^{bc}	1.34 (0.81 to 2.23)	0.258	270
MTR			
Total sample (unadjusted)	1.47 (0.96 to 2.25)	0.076	2139
Total sample ^{abc}	1.26 (0.81 to 1.94)	0.301	2074
DZ pairs ^{abc}	1.26 (0.47 to 3.39)	0.649	228
MZ pairs ^{bc}	1.16 (0.30 to 4.44)	0.744	113

OR - odds ratio; CI - confidence interval; DZ - dizygotic; MZ – monozygotic;
^aAdjusted for age and gender; ^bAdjusted for body mass index; ^cAdjusted for smoking; Statistic significance were identified in bold (p<0.05).

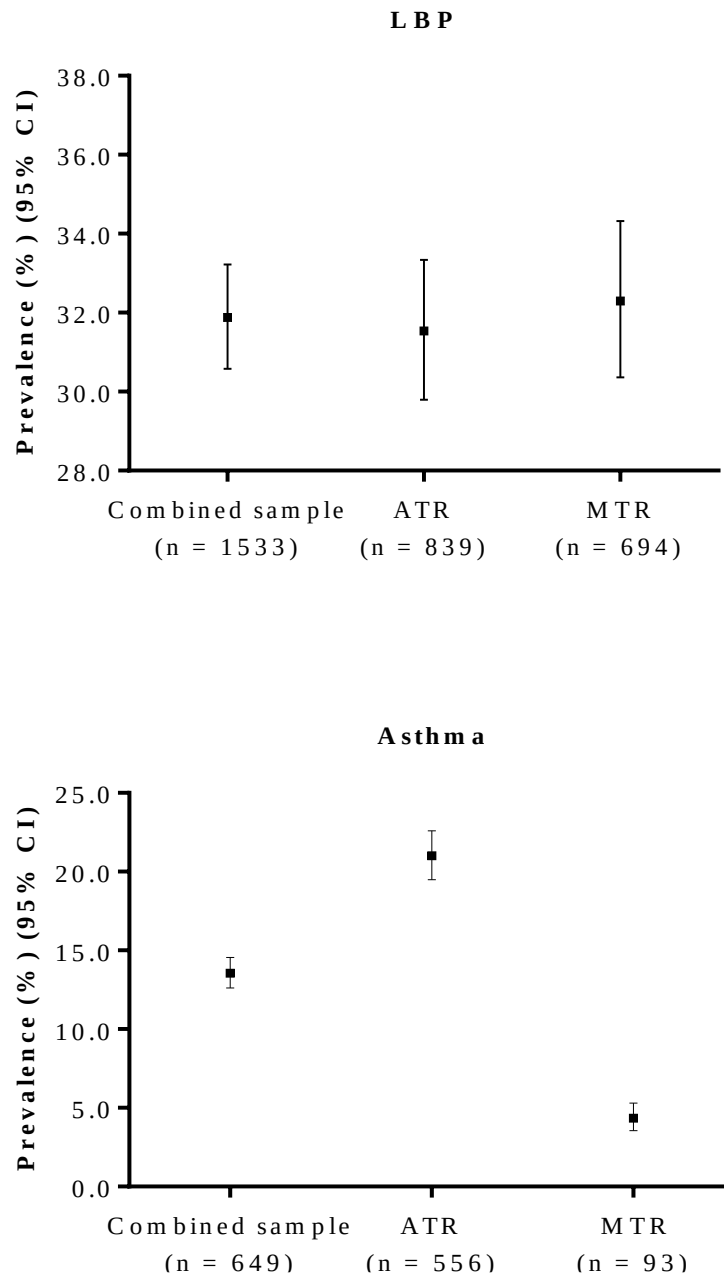
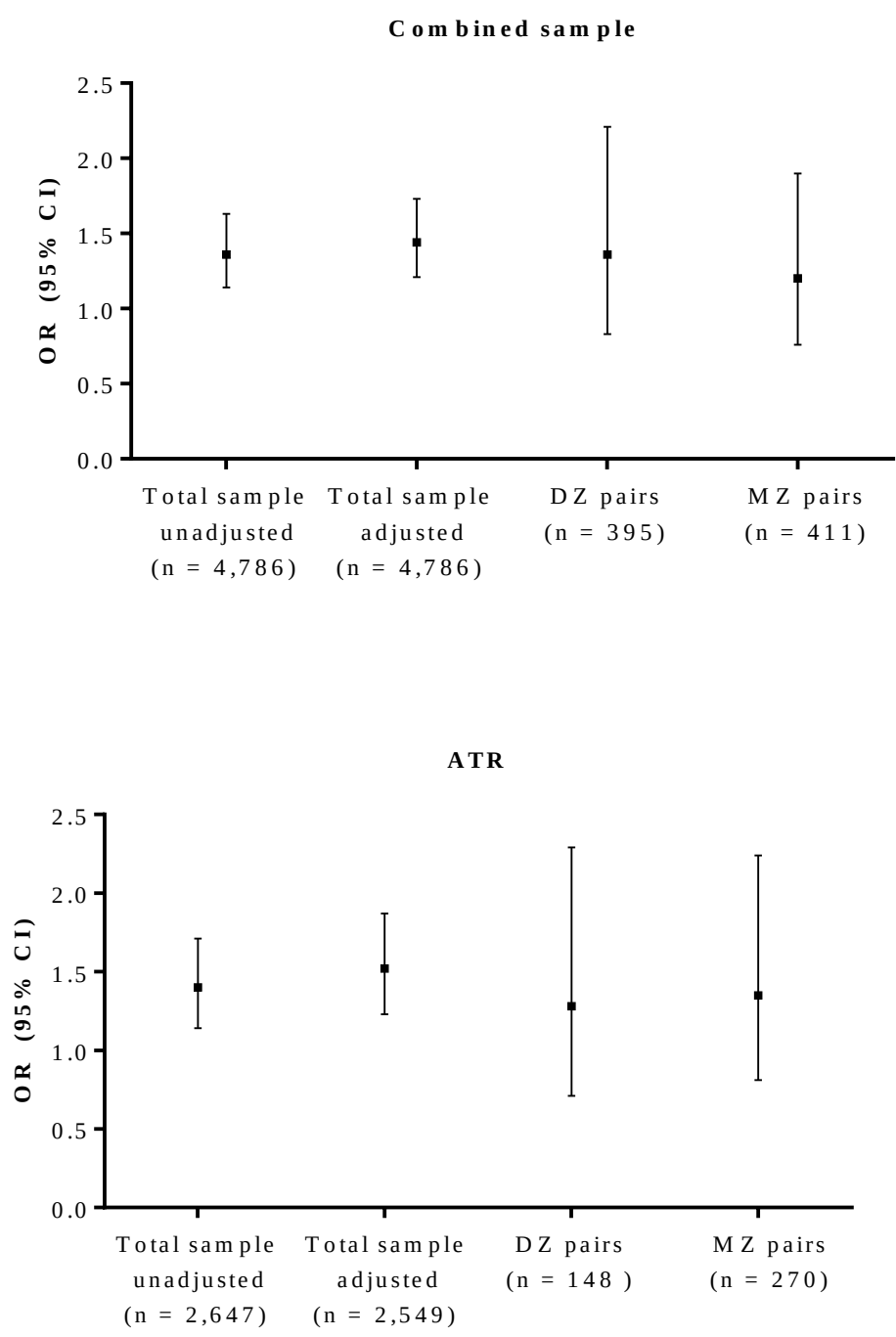


Figure 2. The number of cases and the prevalence of low back pain and asthma for each sample. CI - confidence interval; LBP - low back pain; ATR – Australian Twin Registry; MTR – Murcia Twin Registry.



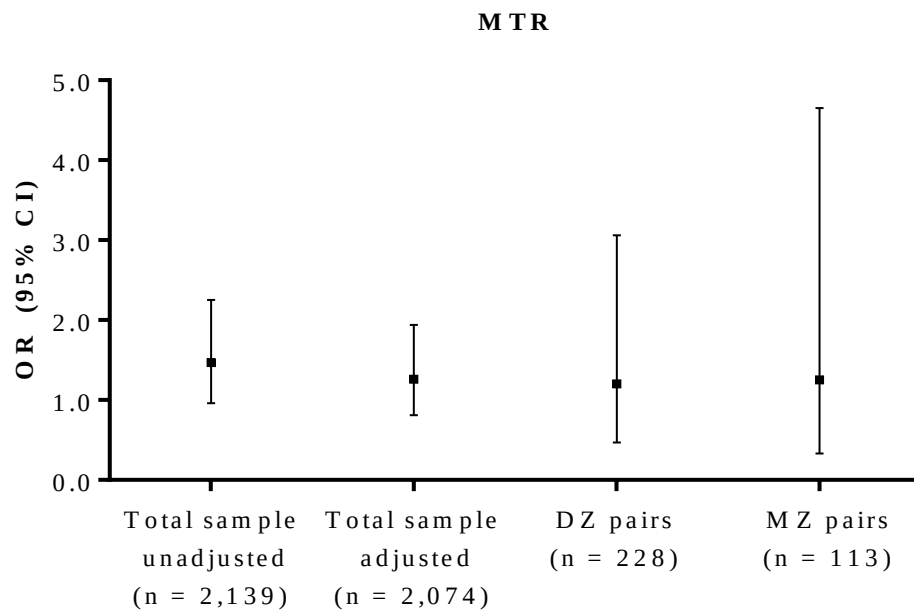


Figure 3. The four steps of statistical analysis for each sample. OR - odds ratio; CI - confidence interval; ATR – Australian Twin Registry; MTR – Murcia Twin Registry; DZ – dizygotic; MZ - monozygotic.

A partir desta dissertação pode-se concluir que há redução da CVF de tabagistas passivos em comparação a de indivíduos que nunca fumaram. Contudo, os valores da CVF apresentados pelos tabagistas passivos deste estudo estão dentro da normalidade. A redução da CVF está diretamente correlacionada com a quantidade de horas por dia de exposição; e que tabagistas passivos não apresentaram alteração dos índices espirométricos e sinais vitais após oito semanas da cessação da exposição à fumaça do cigarro. Além disso, conclui-se também que a dor lombar está associada com a asma na amostra combinada de gêmeos (incluindo gêmeos australianos e espanhóis) e na amostra de gêmeos australianos, mesmo depois do ajuste para fatores de confusão como idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo. Contudo, fatores genéticos e ambientais mostraram atenuar a força dessa associação quando são controlados. Adicionalmente, a prevalência da doença e exposições geográficas específicas devem ser levadas em consideração, uma vez que esses fatores também podem influenciar esta associação.

Referências utilizadas na introdução da dissertação

1. Araújo, A.J.d., et al., *Diretrizes para Cessação do Tabagismo*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2004. **30**: p. S1-S76.
2. Law, M.R. and A.K. Hackshaw, *Environmental tobacco smoke*. Br Med Bull, 1996. **52**(1): p. 22-34.
3. Lotufo JP. Tabagismo, uma doença pediátrica. São Paulo: Savier, p. 17-19, 2007.
4. Huntington-Moskos, L., A. Turner-Henson, and M. Rice, *Tobacco exposure, weight status, and elevated blood pressure in adolescents*. J Community Health, 2014. **39**(4): p. 653-9.
5. Zhao, J., et al., *[Population characteristics and impact on heart rate variability, heart rate and blood pressure of passive smoking]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2013. **41**(5): p. 422-6.
6. Seyedzadeh, A., F. Hashemi, and A. Soleimani, *Relationship between Blood Pressure and Passive Smoking in Elementary School Children*. Iranian Journal of Pediatrics, 2012. **22**(3): p. 351-356.
7. Simonetti, G.D., et al., *Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 292-8.
8. Lai, H.K., et al., *Lung function and exposure to workplace second-hand smoke during exemptions from smoking ban legislation: an exposure-response relationship based on indoor PM2.5 and urinary cotinine levels*. Thorax, 2011. **66**(7): p. 615-23.
9. Curb, J.D., et al., *Smoking, pulmonary function, and mortality*. Ann Epidemiol, 1990. **1**(1): p. 25-32.
10. Mohammad, Y., et al., *Impact of active and passive smoking as risk factors for asthma and COPD in women presenting to primary care in Syria: first report by the WHO-GARD survey group*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013. **8**: p. 473-82.
11. Ho, G., et al., *Biomarkers of tobacco smoke exposure and asthma severity in adults*. Am J Prev Med, 2013. **45**(6): p. 703-9.
12. Athanazio, R., *Airway disease: similarities and differences between asthma, COPD and bronchiectasis*. Clinics, 2012. **67**(11): p. 1335-1343.
13. Hellebrandova, L., et al., *Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction*. Physiol Res, 2016.
14. Vostatek, P., et al., *Diaphragm postural function analysis using magnetic resonance imaging*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e56724.
15. Bradley, H. and J. Dr. Esformes, *BREATHING PATTERN DISORDERS AND FUNCTIONAL MOVEMENT*. International Journal of Sports Physical Therapy, 2014. **9**(1): p. 28-39.
16. Walker, S., *Does the diaphragm fatigue more easily in patients with recurrent low back pain?* International Journal of Osteopathic Medicine. **16**(4): p. 241-242.
17. Martin, J., et al., *The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma*. Am Rev Respir Dis, 1980. **121**(3): p. 441-7.
18. Cala, S.J., J. Edyvean, and L.A. Engel, *Chest wall and trunk muscle activity during inspiratory loading*. J Appl Physiol (1985), 1992. **73**(6): p. 2373-81.
19. Janssens, L., et al., *Greater diaphragm fatigability in individuals with recurrent low back pain*. Respir Physiol Neurobiol, 2013. **188**(2): p. 119-23.
20. Janssens, L., et al., *The effect of inspiratory muscles fatigue on postural control in people with and without recurrent low back pain*. Spine (Phila Pa 1976), 2010. **35**(10): p. 1088-94.
21. Hestbaek, L., C. Leboeuf-Yde, and K.O. Kyvik, *Is comorbidity in adolescence a predictor for adult low back pain? A prospective study of a young population*. BMC Musculoskelet Disord, 2006. **7**: p. 29.
22. Hartvigsen, J., K. Christensen, and H. Frederiksen, *Back pain remains a common symptom in old age. a population-based study of 4486 Danish twins aged 70-102*. Eur Spine J, 2003. **12**(5): p. 528-34.

23. Hurwitz, E.L. and H. Morgenstern, *Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States*. Am J Epidemiol, 1999. **150**(10): p. 1107-16.
24. Lopes, E.A., et al., *Assessment of muscle shortening and static posture in children with persistent asthma*. Eur J Pediatr, 2007. **166**(7): p. 715-21.
25. Ferreira, P.H., et al., *Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples*. Eur J Pain, 2013. **17**(7): p. 957-71.
26. Toskala, E. and D.W. Kennedy, *Asthma risk factors*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5 Suppl 1**: p. S11-6.

Link para as normas da Respiratory Care:

http://rc.rcjournal.com/site/includefiles/author_information.xhtml

Link para as normas da The Spine Journal:

<http://www.thespinejournalonline.com/content/authorinfo>