



Thaís de Sousa Lima

A large, faint watermark is centered on the page. It features a green caduceus (a staff with two snakes and wings) superimposed on a yellow sunburst. This is enclosed within a circular border that contains text in Portuguese. At the bottom of the circle, the word "FISIOTERAPIA" is visible.

**MODULAÇÃO GENÉTICA E INFLUÊNCIA DE
DIFERENTES ATIVIDADES FÍSICAS NA DOR LOMBAR
CRÔNICA: ESTUDO DE GÊMEOS**

Presidente Prudente

2014



Thaís de Sousa Lima

**MODULAÇÃO GENÉTICA E INFLUÊNCIA DE
DIFERENTES ATIVIDADES FÍSICAS NA DOR LOMBAR
CRÔNICA: ESTUDO DE GÊMEOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, Área de Concentração “Avaliação e Intervenção em Fisioterapia” como requisito para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Rúben de Faria Negrão Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Daniela Rezende

Garcia Junqueira

Presidente Prudente

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

L711m Lima, Thaís de Sousa

Modulação genética e influência de diferentes atividades físicas na dor lombar crônica : estudo de gêmeos / Thaís de Sousa Lima. - Presidente Prudente : [s.n.], 2014
87 f.

Orientador: Rúben de Faria Negrão Filho
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologia
Inclui bibliografia

1. Dor Lombar. 2. Hereditariedade. 3. Estudo de gêmeos. I. Negrão Filho, Rúben de Faria. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências e Tecnologia. III. Modulação genética e influência de diferentes atividades físicas na dor lombar crônica : estudo de gêmeos.

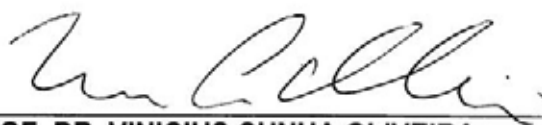
BANCA EXAMINADORA



PROF. DR. RUBEN DE FARIA NEGRÃO FILHO
(ORIENTADOR)



PROF. DR. RÔMULO ARAUJO FERNANDES
(FCT/UNESP)



PROF. DR. VINICIUS CUNHA OLIVEIRA
(UFMG)



THAÍS DE SOUSA LIMA

PRESIDENTE PRUDENTE (SP), 7 DE FEVEREIRO DE 2014.

RESULTADO: Aprovada

Dedico esse trabalho à minha família pelo exemplo de amor, luta e
superação; e aos meus orientadores pelo carinho,
dedicação e por acreditarem em mim.

Agradecimentos

Uma vez ouvi dizer que é preciso força para sonhar e perceber que a estrada vai além do que se vê. Quando iniciei essa jornada, não tinha ideia de onde iria chegar ou como iria ser. Não sabia por quais tropeços eu passaria ou que conquistas eu teria, mas de uma coisa eu tinha certeza: eu sabia onde queria chegar e a pessoa que queria ser. Digo hoje que subi mais um degrau para alcançar meus sonhos. Com certeza não o teria feito sem as pessoas que cruzaram meu caminho e me ajudaram nessa etapa.

Daisaku Ikeda discorreu que os grandes empreendimentos são construídos em meio a muitas dificuldades: “Ser herói não significa acertar constantemente. É muito mais que isso. O verdadeiro espírito de um herói encontra-se na intensa convicção de enfrentar e vencer as dificuldades em vez de desistir de tudo. Na vida de todos nós poderão surgir situações inesperadas. Poderão manifestar obstáculos ou problemas que jamais havíamos imaginado. É justamente nesses momentos que revelamos o que verdadeiramente carregamos no coração.”

Descobri quantos heróis estiveram ao meu lado, me ajudando, orientando e incentivando, para que juntos, conseguíssemos realizar um sonho. Um sonho que inicialmente era meu, mas que foi abraçado por essas pessoas incríveis, anjos que Deus coloca em nossas vidas. Aqui fica o meu muito obrigada...

Obrigada Meu Deus, e Minha Mãezinha querida por me ajudarem a chegar onde cheguei.

Aos meus pais Vanda e “Dedê”, sou eternamente grata por sempre me apoiarem e pelo amor incondicional. Pelo exemplo de luta que vocês me deram e por me ensinarem os verdadeiros valores da vida.

À minha querida irmãzinha “Tainoca”, pelas incansáveis horas de conversa sobre todos os assuntos possíveis e imagináveis e pela força nas horas difíceis.

Agradeço aos meus orientadores, que sempre estiveram ao meu lado . À vocês, Prof. Dr. Paulo e Prof. Dr. Rúben (Rubinho), que me abriram portas e me deram oportunidades pois, mesmo quando eu achava que já não havia mais nenhuma chance, vocês me fizeram enxergar novos caminhos. Profa. Dra. Daniela, minha queridíssima Dani, obrigada pela paciência, por tudo o que você me ensinou com a maior tranquilidade, mesmo que fosse preciso repetir um milhão e meio de vezes (como o Lincom). Obrigada por realmente ir à luta comigo, não importando se fosse fim de semana, férias ou feriado. Você sempre esteve junto! A todos, o meu mais sincero obrigada, por que sem vocês, com certeza, nada disso teria acontecido.

À Seção Técnica de Pós-Graduação, pela paciência, ajuda e compreensão e ao professor Carlos Marcelo Pastre pelo apoio e por tornar possível o cumprimento dos prazos “para ontem”.

À todos os professores do Programa de Pós Graduação por contribuírem com meu aprendizado e pelas gostosas horas de conversa.

Às minhas tias Solange e Tia Lya por me acolherem em Sampa e em Curi e me amarem como se eu fosse filha. “Cacau” por ter se tornado minha irmãzinha nesse período e participado das minhas loucas aventuras.

À minha para sempre amiga, Ju Belli, agradeço pelo apoio, conselhos e por me ensinar que nem mesmo a distância é capaz de afetar uma amizade tão forte como a nossa.

Aos meus filhos peludos que passaram pela minha vida, Bidu, Chuca e Chuquinha, Jimmy, Dayla, Toy e Dalila, que sempre me trouxeram alegrias e sempre foram meus companheiros.

Aos amigos do meu laboratório e laboratórios agregados, pela companhia durante esse ano, pela ótima viagem que fizemos a Fortaleza e pelas cervejas de Happy Hour e de fim de semana, além do famoso Uno, é claro!

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro.

Agradeço a todos que ajudaram a escrever a minha história, confiando e acreditando em mim.

Muito obrigada!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Martin Luther King)

*Amadurecemos a medida que enfrentamos nossos problemas
com a mesma coragem e determinação que batalhamos por
nossos sonhos.*

(Maria Angélica Carnevali Miquelin)

*“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com
paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o
triunfo pertence a quem se atreve. A vida é muita para ser
insignificante.”*

(Augusto Branco)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 DOR LOMBAR.....	15
1.2 FATORES ASSOCIADOS A DOR LOMBAR	16
1.3 ESTUDO COM GÊMEOS	20
2. OBJETIVO.....	23
3. MÉTODOS.....	24
3.1 IMPLEMENTAÇÃO E RECRUTAMENTO – O ESTUDO AUTBACK.....	24
3.2 POPULAÇÃO	27
3.3 COLETA DE DADOS	27
3.4 QUESTIONÁRIO E VARIÁVEIS	29
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
4. RESULTADOS	36
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55
ARTIGO	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma ilustrando o processo de delineamento e aprovação de estudos utilizando gêmeos em parceria com o Registro de Gêmeos Australianos (ATR, abreviatura do inglês Australian Twin Registry).....	26
Figura 2- Versão eletrônica do questionário eletrônico aplicado a amostra recrutada para participação do estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study).....	30
Figura 3 – Fluxograma ilustrando a composição de cada subgrupo amostral segundo gêmeos participantes individuais e pares de gêmeos participantes e a prevalência dos desfechos dor lombar e dor lombar crônica.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Taxas de participação de gêmeos com e-mails cadastrados no Registro de Gêmeos Australianos (ATR, abreviatura do inglês Australian Twin Registry) e convidados a participar no estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study).....	28
Tabela 2 – Características demográficas e prevalência de desfechos de interesse dos gêmeos participantes do estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study).....	38
Tabela 3 - Análise descritiva das atividades físicas dos gêmeos participantes...	40
Tabela 4 - Análise univariada investigando a relação entre dor lombar crônica e o tempo despendido (2 horas ou mais/semana) na prática de atividades físicas ajustada para idade e sexo para toda a população de participantes e para os gêmeos discordantes para dor lombar crônica.....	41
Tabela 5 – Análise multivariada ajustada para idade e sexo para pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica.....	42
Tabela 6 - Análise univariada para toda a amostra e para gêmeos discordantes para dor lombar crônica com ajuste para idade e sexo segundo categorias de atividades físicas.....	44
Tabela 7 - Análise de regressão logística condicional segundo o envolvimento em grupos de atividades físicas para toda a amostra e para os gêmeos discordantes para dor lombar crônica, ambas ajustadas para idade e sexo.....	46

RESUMO

A dor lombar caracteriza-se como uma disfunção multifatorial no que diz respeito à etiologia, na qual podemos citar hábitos de vida, como atividade física e fatores genéticos. A atividade física, apesar de reconhecida pelas diretrizes para o tratamento da dor lombar, não apresenta consistência no que diz respeito à modalidade e intensidade com que deve ser realizada para esse propósito e desconhecem-se os potenciais efeitos da interação das diferentes atividades físicas na dor lombar. Esse estudo teve como objetivo investigar a associação entre atividade física praticada na forma de caminhada leve, atividade recreativa, e na forma de trabalhos domésticos na dor lombar crônica através de um modelo de estudo de gêmeos e uma análise tipo co-gêmeo controle para pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica. A coleta de dados se deu de forma transversal utilizando uma amostra de gêmeos registrados no Registro Australiano de Gêmeos (*Australian Twin Registry*) e foi realizada pela aplicação de um questionário eletrônico que abordava questões relacionadas a diferentes modalidades de atividade física e dados relacionados à dor lombar crônica. Todas as questões incluídas no questionário foram baseadas em diretrizes para a padronização do desfecho dor lombar em estudos observacionais e em questões validadas na população australiana relacionadas ao comportamento sobre atividades físicas. A associação entre atividade física e dor lombar crônica foi analisada através de regressão logística condicional univariada e multivariada. Testou-se ainda a influência da combinação das diferentes atividades físicas na dor lombar numa análise de regressão logística condicional estratificada. Todas as análises consideraram uma significância de 0,05. Um total de 486 gêmeos responderam ao questionário e 38 pares (76 indivíduos) ofereceram dados para a análise co-gêmeo controle. Os resultados indicam que o componente genético pode representar papel modulador importante no desfecho da dor lombar crônica, visto tanto pela análise univariada quanto pelas análises multivariadas. Na análise tipo co-gêmeo controle foi possível observar uma associação positiva das atividades domésticas com a dor lombar crônica (OR

6,59; IC95% 1,48 – 29,34). Da mesma forma, atividades leves como a caminhada, apresentaram associação positiva com o desfecho, enquanto as atividades recreativas mostraram uma associação negativa. Essas duas observações, porém, não apresentaram resultados estatisticamente significativos. A análise estratificada corrobora os achados da análise anterior e revela ainda que na combinação de atividades leves como a caminhada e atividades físicas recreativas, a prevalência de ocorrência do desfecho foi similar a dos indivíduos que praticam somente atividades físicas recreativas. A mesma análise feita para investigar a associação entre atividades físicas recreativas e atividades físicas domésticas demonstrou a influência que as atividades físicas domésticas podem ter sobre as atividades físicas recreativas, aumentando a prevalência da dor crônica em quem pratica ambas as atividades, em comparação a quem pratica somente atividades físicas recreativas. Conclui-se que a prática de domínios específicos de atividades físicas parece atuar modulando o componente genético que determina a expressão fenotípica da dor lombar crônica. Apesar de apenas a associação positiva entre atividades físicas domésticas e a dor lombar crônica ter apresentado resultado estatisticamente significativo, uma relação protetora entre as atividades físicas recreativas e a dor lombar crônica poderiam representar uma importante estratégia de saúde pública no que diz respeito ao caráter preventivo da dor lombar crônica e as hipóteses geradas nesse estudo indicam que essa relação deve ser objetivamente investigada em estudos futuros.

Palavras chave: Dor Lombar; Atividade Motora; Hereditariedade; Estudo de Gêmeos.

ABSTRACT

Low back pain is as multifactorial disorder regarding its etiology, which is influenced by lifestyle habits such as physical activity and genetic factors. Although physical activities being recognized in the guidelines for the treatment of low back pain, there is a lack of consistency about the type and intensity how physical activities should be implemented for this purpose. Moreover, it is not well understood the potential effect of the interaction between different types of physical activities on low back pain and chronic low back pain. Our study aimed to investigate the association between physical activity practised as light walking, recreational physical activity, and physical activity in the form of domestic activities on chronic low back pain through a twin study design and a co-twin control analysis for discordant pairs of twins for the outcome chronic low back pain. It was a cross-sectional survey using a sample of twins registered in the Australian Twin Registry and applying an electronic questionnaire addressing questions related to different forms of engagement in physical activity and data related to chronic low back pain. All questions included in the questionnaire were based on guidelines for the standardization of chronic low back pain, and on validated questions for the behavior regarding physical activities in the Australian population. The association between physical activity and chronic low back pain was analysed using univariate and multivariate conditional logistic regression. The influence of the combination of different physical activities in chronic low back pain was investigated by a stratified conditional logistic regression model. The significance level was set at 0.05 for all analyses. A total of 486 twins completed the survey and 38 twin pairs (76 subjects) provided data for the co-twin control analysis. The results indicate that the genetic component may play an important modulatory role on the outcome chronic low back pain, which was demonstrated by the univariate and both multivariate analysis. The co-twin control analysis showed a positive association between domestic activities and chronic low back pain (OR 6.59; 95%CI 1.48 – 29.34). Similarly, light activities like walking showed positive association with the outcome,

while recreational activities showed a negative association. However, the last two results were not statistically significant. The stratified multivariate analysis corroborates the findings of the previous analysis and also shows that combining light activities such as walking and recreational physical activity to individuals who practice only recreational physical activities presents the same relationship with the prevalence chronic low back pain. Similar analysis comparing the association between recreational physical activity and domestic physical activities demonstrated to the engagement in only recreational physical activity demonstrated that the influence of domestic physical activity can have on recreational physical activities by increasing the prevalence of chronic pain in those individuals who practice both activities. In conclusion, our results appear to show that engagement in specific types of physical activity appears to have a modulatory role on the genetic component that determines the phenotype expression of chronic low back pain. Although only the positive association between domestic physical activity and chronic low back pain has shown a statistically significant result, a protective relationship between recreational physical activities and chronic low back pain could represent an important public health strategy regarding to the prevention of chronic low back pain and the hypotheses generated in this study indicate that this relationship must be objectively investigated in future studies.

Key Words: Low Back Pain, Motor Activity; Heredity; Twin Study.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOR LOMBAR

A dor lombar é uma disfunção de alta prevalência mundial. Seus índices chegam a 35% em países industrializados, como o Japão (1). No Brasil esse número varia de 4,2% em cidades do sul (2) a 14,7% (3) no nordeste brasileiro, podendo ser considerada como um dos grandes fatores de absenteísmo, além de gerar altos custos para o sistema de saúde (4–6).

As causas da dor lombar podem ser atribuídas a fatores específicos como traumas, fraturas e neoplasias, cuja porcentagem representa apenas 5 a 15% das etiologias conhecidas. Os 85 a 95% restantes são considerados de origem não específica, ou seja, sem uma causa definida (7,8). Além disso, a dor lombar pode ter origem em diferentes tecidos e estruturas, incluindo ossos, discos intervertebrais, articulações, ligamentos, músculos, estruturas neurais e vasos sanguíneos, o que torna ainda mais delicado afirmar com precisão a origem da disfunção (7). Além das causas citadas anteriormente, os fatores psicossociais, genéticos e de estilo de vida, como o fumo, a bebida alcoólica e a prática de atividades físicas assumem grande importância neste cenário (9–16). Essa vasta gama de possíveis etiologias justifica a alta porcentagem de pessoas que apresentam dor lombar e, de fato, estima-se que pelo menos 40% da população experimenta ao menos um episódio de dor lombar ao longo da vida (1,17). Pelos motivos explicitados, o diagnóstico e o tratamento da dor

lombar não específica são complexos. Adicionalmente, a chance de recidiva é alta pela falta de uma abordagem focada na origem do problema (18).

A dor lombar crônica (persistente por período maior ou igual a três meses) é também predominante na população mundial, representando cerca de 48% dos indivíduos que relatam ter algum tipo de dor crônica (19,20).

1.2 FATORES ASSOCIADOS A DOR LOMBAR

Dentro do contexto clínico da dor lombar é de grande importância que se conheça os fatores envolvidos em seu processo patológico, principalmente no que diz respeito à dor lombar de causa inespecífica. Isso se faz necessário não somente para o aprimoramento das técnicas de tratamento, mas também para o processo de prevenção e minimização da cronicidade e dos episódios de recidiva.

Muitos são os fatores que influenciam a dor lombar, incluindo fatores musculoesqueléticos, ambiente de trabalho, atividades de lazer, estilo de vida, componente genético, entre outros.

Os fatores musculoesqueléticos compreendem as estruturas anatômicas (como músculos, ossos, fáscias, nervos, entre outros), e podem ser responsáveis pela sintomatologia da dor lombar, sendo influenciados pelas posturas diárias, comportamento e estilo de vida. Posturas que envolvem inclinação e rotação do tronco estão diretamente envolvidas com o aumento da pressão no disco intervertebral, o que pode contribuir para os casos de herniação do núcleo pulposo, justificando as dores irradiadas para

membros inferiores. Ademais, esses movimentos associados a uma ativação deficitária da musculatura profunda estabilizadora (como transverso do abdome e multifídeos), podem deixar a região lombar ainda mais suscetível ao quadro de dor (21). Foi observado ainda que indivíduos com dor lombar apresentavam alterações no ritmo lombopélvico, com alterações nos movimentos de flexo-extensão e rotação do quadril, além de ativação inadequada dos músculos eretores espinhais (22). Além disso, o desequilíbrio de forças da musculatura do quadril (abdutores e extensores do quadril) parece estar associado a esse desfecho (23). Evidências apontam ainda que o tempo de ativação dos músculos da coluna e do tronco está alterado em indivíduos com dor lombar crônica, resultando em um pobre controle postural (24).

As “más posturas” adotadas no ambiente de trabalho tem sido alvo de pesquisas correlacionando posturas estranhas, tempo prolongado na posição sentada e levantamento de carga com a ocorrência de dor lombar (25). No entanto, posturas que antigamente acreditava-se ter uma forte correlação com a dor lombar, atualmente não se parecem tão potencialmente lesivas (26–28). Da mesma forma, muitos autores não encontram relação consistente entre o desfecho da dor lombar com o tempo prolongado na posição sentada (29,30). Por outro lado, o levantamento de peso e os movimentos de rotação da coluna podem estar associados à ocorrência da dor (31). Postula-se que os indivíduos envolvidos em tarefas laborais que demandam grande esforço físico, principalmente tarefas que solicitam manuseio de materiais, flexão e rotação do tronco, vibração do corpo possam estar mais suscetíveis a desenvolver um quadro de dor lombar (32).

Outro potencial determinante associado ao desfecho da dor lombar é a atividade física. Além da laboral, citada anteriormente, compreende também a atividade física de lazer. Tem sido proposta uma relação entre as extremidades do nível de atividade física e a dor lombar, qual seja, um risco aumentado para o desfecho da dor lombar em indivíduos sedentários e para os praticantes de atividade física intensa (16).

Entretanto, estudos que investigam a associação entre esses fatores se deparam com uma extensa variação de metodologia, principalmente no que diz respeito à mensuração da atividade física, tornando difícil a comparação entre as pesquisas, com consequente conclusão insatisfatória em relação à associação entre atividade física e dor lombar (33). Além disso, muitos estudos remetem a um tempo prolongado de investigação, podendo haver um possível viés de memória em relação ao desfecho, tornando os dados inconsistentes.

No que diz respeito ao ambiente terapêutico, há evidências de que a atividade física esteja relacionada à melhora do quadro algico e funcional dos indivíduos (34). Guias e protocolos clínicos para o tratamento da dor lombar enfocam o uso do exercício e atividade física no manejo da dor lombar. Porém não está evidente qual tipo de exercício ou qual modalidade de atividade física deve ser utilizada (35,36). Ainda existe uma lacuna entre a intensidade do exercício físico relacionado à causa ou à prevenção da dor lombar.

A diferença entre atividades físicas recreativas, de esporte e de trabalho/atividades domésticas pode ser um indicativo de que o domínio de atividade, e ainda a frequência e o tempo despendido nessas tarefas, podem

ser um fator diferencial na sintomatologia da dor lombar (16,37,38). Ainda dentro deste contexto, deve-se levar em consideração a modulação da atividade física pelo fator genético (39)(37).

A herança genética constitui outro potencial fator determinante (12,40). Há evidências que estimam o componente hereditário da dor lombar entre 40% a 44% (41). Essa característica pode se manifestar na modulação da dor crônica pelos fatores genéticos associados à tendência e ao grau de degeneração do disco intervertebral, ou mesmo interferindo na condição de irrigação dos componentes da coluna, levando a um processo degenerativo.

A modulação da dor por genes envolvidos na percepção e sinalização da dor está relacionada ao desenvolvimento de hiperalgesia, influenciando de forma significativa o curso da dor crônica em pacientes com lombalgia. No caso da dor lombar crônica não específica, esse pode ser um dos motivos para não se obter alterações em exames de imagem, o que torna o diagnóstico impreciso e o tratamento ineficiente (42,43).

Relacionado à tendência e ao grau de degeneração do disco, há alelos que predispõem a essa ocorrência, bem como alelos que apresentam fator protetor. Existem vários genes envolvidos no processo degenerativo do disco, como os genes que codificam isoformas do colágeno das estruturas da coluna vertebral (44).

Além disso, postula-se que o polimorfismo de nucleotídeos simples dos genes do fator de crescimento endotelial e do óxido nítrico sintase endotelial possa ser outra possível causa da degeneração discal, por promover alterações ateroscleróticas, prejudicando o fluxo sanguíneo para os

discos intervertebrais (45). Por conta da vasta gama de genes envolvidos, é possível que exista interação entre fatores ambientais, idade e a própria interação gene-gene na ativação e expressão desses genes, colaborando para o envolvimento genético na dor lombar (44).

Devido a esses fatores, faz-se necessário uma investigação com melhores definições e padronização de tempo e mensuração do nível de atividade física, levando em consideração a influência genética na modulação da dor lombar crônica não específica. Esse efeito pode ser observado utilizando um modelo de estudo com co-gêmeo controle.

1.3 ESTUDO COM GÊMEOS

O método intitulado de estudo de gêmeos tem possibilitado avaliar tanto o fator ambiental quanto o genético em características ou doenças. Como gêmeos monozigóticos (MZ) partilham a mesma carga genética, enquanto os dizigóticos (DZ) apresentam 50% dos genes compartilhados, uma alta taxa de correlação para uma característica entre gêmeos monozigóticos, em comparação à correlação observada entre gêmeos dizigóticos, indica uma maior influência genética para o fator em questão(46).

Em estudos do tipo caso-controle, a utilização de gêmeos, o chamado estudo co-gêmeo controle – *co-twin control study* – possibilita o pareamento por fatores genéticos, etários, e do ambiente compartilhado. Neste caso, os gêmeos oferecem a vantagem de se encaixarem perfeitamente para o genótipo e ambiente familiar. Isso permite observar se o desfecho em questão é devido ao fator causal ou se existe uma relação com fatores

genéticos compartilhados. Além disso, é possível analisar a expressão gênica, no caso de apenas um dos gêmeos expressando a doença, e diferenciar os genes envolvidos como fatores causais da doença e os que se expressam como consequência da doença, sendo modulados por outros fatores (47). O efeito dessa modulação gênica pode ser exemplificado pela hereditariedade sobre o Índice de massa corpórea (IMC), que é modulado pela atividade física. Quanto mais alto o nível de atividade física, menor a influência genética sobre o IMC (48).

O co-gêmeo, nesse desenho de estudo, é assim uma unidade de observação que possibilita uma melhor delimitação e gerenciamento das variáveis de comparação (49). São considerados pares de gêmeos discordantes para a variável dependente em investigação, maximizando assim a distinção analítica entre genes que estão relacionados com a manifestação da doença ou característica.

Outra vantagem está no fato dos gêmeos serem representativos da população geral, apresentando taxa de mortalidade e prevalência de doenças semelhantes à população em geral (50), aumentando o interesse científico por esse tipo de estudo. Atualmente vários países contam com um banco de dados onde é possível cadastrar gêmeos que se disponibilizam a participar de projetos de pesquisa.

Em países como a Austrália, a colaboração de irmãos gêmeos e seus familiares para fins de pesquisas médica e científica é comum. A Austrália conta, para esse fim, com o Registro de Gêmeos Australianos - *Australian Twin Registry* (ATR, <http://www.twins.org.au/>) que é uma organização sem fins lucrativos para o suporte a pesquisas em saúde com

gêmeos. A organização mantém um banco de dados desde meados dos anos 70, e a partir daí já cadastrou mais de 40.000 pares de gêmeos, possibilitando a realização de mais de 500 estudos, produzindo ao menos 700 publicações em periódicos científicos (51).

Para a presente pesquisa foi firmada uma parceria com a *Faculty of Health Science* da *The University of Sydney*, que possui um grupo de pesquisa com uma colaboração consolidada com o ATR.

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi investigar a associação entre os diferentes domínios de atividade física e dor lombar crônica com foco na modulação genética.

3. MÉTODOS

3.1 IMPLEMENTAÇÃO E RECRUTAMENTO – O ESTUDO AUTBACK

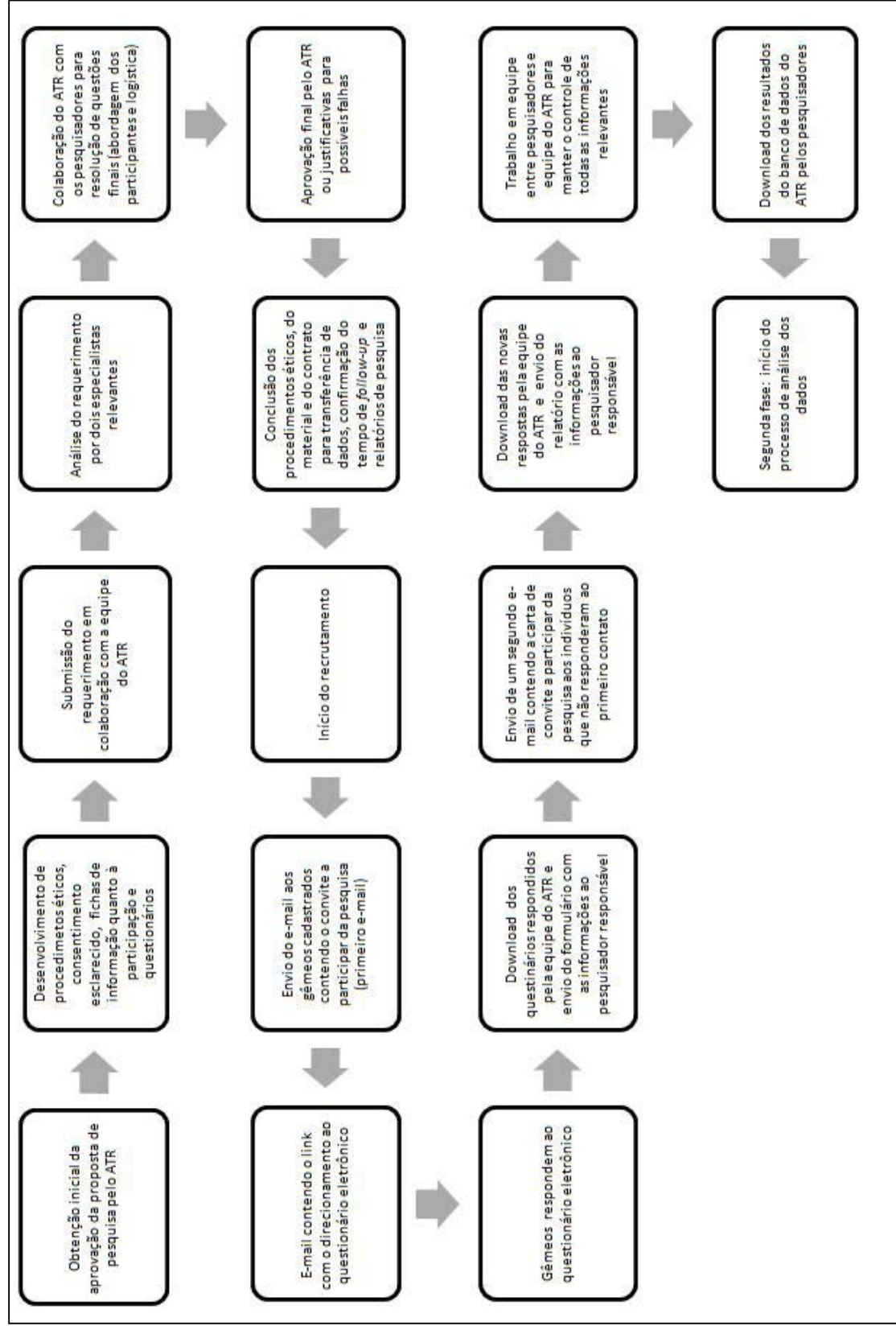
Essa pesquisa se realizou em parceria com a Universidade de Sydney (*The University of Sydney*, Austrália) e o Registro de Gêmeos Australianos (ATR, abreviatura do inglês *Australian Twin Registry*), e integra um grupo de estudos observacionais delineados para investigar determinantes de estilo de vida e fatores de risco genéticos associados à dor lombar aguda e crônica e desfechos relacionados. O projeto, intitulado *Australian Twin low BACK pain study* (estudo AUTBACK), foi implementado entre os anos de 2009 e 2010 utilizando o desenho de estudo com gêmeos e coleta de dados em formato eletrônico (*online*).

O ATR oferece suporte metodológico e coordena ativamente toda a etapa de recrutamento dos gêmeos de todos os estudos por ele facilitados, certificando-se da adequada abordagem da população-alvo e da não saturação de uma mesma amostra de gêmeos por contínuos recrutamentos, processos importantes para a manutenção da disponibilidade dos indivíduos para as pesquisas, do respeito à integridade ética dos gêmeos, e para a manutenção da potente estrutura do registro. A realização de pesquisas em parceria com o ATR requer, assim, adicionalmente à atenção aos critérios éticos e científicos, a adequação do estudo aos critérios exigidos para a realização de pesquisas utilizando gêmeos registrados no ATR. Esse processo constitui-se de vários passos coordenados (Figura 1) realizados com sucesso pela equipe coordenadora do projeto - vinculada a *The*

University of Sydney - anteriormente à implementação do estudo. A realização de pesquisas com o ATR possui um custo financeiro que se refere à remuneração relativa à manutenção da estrutura do registro já que a participação dos gêmeos é necessariamente voluntária.

O estudo AUTBACK foi aprovado pelo Comitê de Ética do ATR e também pelo Comitê de Ética e Pesquisa da *The University of Sydney*. A coleta dos dados foi realizada pela equipe coordenadora do projeto em parceria com o ATR. O estudo objeto dessa dissertação de Mestrado teve por objetivo analisar os dados do estudo AUTBACK referentes à associação entre atividade física e dor lombar crônica com foco na modulação genética e na influência de diferentes domínios de atividade física nesse desfecho.

Figura 1 – Fluxograma ilustrando o processo de delineamento e aprovação de estudos utilizando gêmeos em parceria com o Registro de Gêmeos Australianos (ATR, abreviatura do inglês Australian Twin Registry).



3.2 POPULAÇÃO

Foram convidados a participar da pesquisa todos os gêmeos cujos e-mails estavam cadastrados no banco de dados do ATR no início do estudo (Janeiro de 2009). Foram considerados elegíveis gêmeos australianos adultos com idade entre 18 e 65 anos residentes em todos os estados do país. Não foram aplicados critérios de exclusão.

3.3 COLETA DE DADOS

Os gêmeos que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar através de e-mail enviado por intermédio da equipe do ATR. O ‘e-mail-convite’ disponibilizava um *link* que direcionava à página da pesquisa na internet, na qual estavam disponíveis informações sobre o estudo, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e a opção para que os gêmeos aceitassem ou recusassem participar da pesquisa. Também foi oferecida aos participantes a alternativa de receber uma versão impressa do questionário para preenchimento e retorno pelo correio (envelope pré-pago). O questionário eletrônico só poderia ser acessado após o aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual deveria ser retornado assinado no caso de preenchimento da versão impressa.

Um novo e-mail-convite foi encaminhado aos indivíduos que não responderam ao primeiro contato um mês após o envio do primeiro e-mail. Os questionários respondidos foram recebidos e organizados pela equipe do

ATR e posteriormente recuperados e tratados pelo pesquisador responsável e equipe.

Um total de 888 gêmeos possuíam endereço de emails cadastrados no ATR no momento de implementação do estudo e foram convidados a participar do inquérito. Importante ressaltar que esse foi o primeiro inquérito realizado por meio eletrônico com a ATR o que justifica o pequeno número de participantes elegíveis diante do número do total de gêmeos cadastrados no registro (mais de 80.000 gêmeos). Um total de 486 gêmeos respondeu ao questionário eletrônico, o que representa uma taxa de participação igual a 54,7% (Tabela 1).

Tabela 1 – Taxas de participação de gêmeos com e-mails cadastrados no Registro de Gêmeos Australianos (ATR, abreviatura do inglês *Australian Twin Registry*) e convidados a participar no estudo AUTBACK (*Australian Twin low BACK pain study*).

	Questionário Impresso	Questionário Eletrônico	Total
População convidada	100	788	888
Participantes	27	459	486
Taxa de Participação	27,0%	58,2%	54,7%

3.4 QUESTIONÁRIO E VARIÁVEIS

O questionário desenvolvido no formato eletrônico (Figura 2) seguiu uma padronização utilizada em estudos observacionais, referente às definições para dor lombar e desfechos associados (52). Baseado em auto-relato e num período recordatório de quatro semanas, o questionário incluiu questões sobre a prevalência, duração e intensidade dos episódios de dor lombar e limitação das atividades diárias por consequência da dor lombar. Dados demográficos incluíram idade, gênero e zigozidade, os quais foram disponibilizados pelo ATR.

Figura 2- Versão eletrônica do questionário eletrônico aplicado a amostra recrutada para participação do estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study).

Q1 – We first need to know whether you would be willing to participate in the follow up section of this study IF you are invited to. In the follow up section we will ask you to fill out a very brief electronic questionnaire regarding the development of low back pain. The questionnaire shouldn't take more than 5 minutes to be completed.

☐ Yes, I am willing to participate in the follow up section of the study if I am invited to.

☐ No, I am not willing to participate in the follow up section of the study if I am invited to.

Q2 – in the past 4 weeks, have you had pain in your low back (in the area shown on the diagram)? Please, do not report pain from feverish illness or menstruation.

Yes ☐ No ☐



Low back

Q3 – If yes, was this pain bad enough to limit your usual activities or change your daily routine for more than one day?

Yes ☐ No ☐

Q4 – If you had low back pain in the past 4 weeks, how long was it since you had a whole month without any low back pain? (Please tick only one box).

Less than 3 months ☐

3 months or more, but less than 7 months ☐

7 months or more, but less than 3 years ☐

3 years and more ☐

Q5 – If you had low back pain in the past 4 weeks, please indicate what was the usual intensity of your pain on a scale of 0 to 10, where 0 means “no pain” and 10 means “the worst pain imaginable”? (Please circle your answer)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No pain										Worst pain

Q6 – If you had pain in your low back in the past 4 weeks, how often did you have the pain?

On some days ☐ On most days ☐ Every day ☐

Figura 2- Versão eletrônica do questionário eletrônico aplicado a amostra recrutada para participação do estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study) (continuação)

Q7 – In the last week, how many times have you walked continuously, for at least 10 minutes, for recreation, exercise or to get to or from places?

Times

What do you estimate was the total time you spent walking in this way in the last week? In hours and/or minutes

minutes hours

In the last week, how many times did you do any vigorous gardening or heavy work around the yard, which made you breathe harder or puff and pant?

Times

What do you estimate was the total time you spent doing vigorous gardening or heavy work around the yard in the last week? In hours and/or minutes.

minutes hours

In the last week, how many times did you do any vigorous physical activity which made you breathe harder or puff and pant? (e.g. jogging, cycling, aerobics, competitive tennis).

Times

What do you estimate was the total time you spent doing vigorous physical activity in the last week?

minutes hours

In the last week, how many times did you do any other more moderate physical activities that you have not already mentioned?(e.g. gentle swimming, social tennis, golf).

Times

What do you estimate was the total time that you spent doing these activities in the last week? In hours and/or minutes.

minutes hours

On average how many hours each day do you spent sitting (including work and leisure time)?

☐ 0 – 5 hours ☐ 5 – 10 hours ☐ more than 10 hours

A ocorrência de dor lombar foi investigada por meio de uma resposta dicotomizada em sim ou não para a pergunta “Nas últimas quatro semanas, você sentiu dor na sua lombar?”. A dor lombar crônica foi investigada utilizando-se a pergunta: “Se você teve dor lombar nas últimas quatro semanas, quanto tempo faz desde que você experimentou um mês inteiro sem dor?”. As respostas a essa pergunta poderiam ser: menos de três meses; três meses ou mais, porém menos que sete meses; sete meses ou mais, porém menos que três anos; três anos ou mais. O questionário apresentou um desenho do corpo humano demonstrando a área referente à dor lombar (entre a 12ª costela e a prega glútea) e os participantes foram advertidos a não considerar dor decorrente de menstruação ou febre.

Dados sobre envolvimento dos gêmeos em atividades físicas foram coletados através de um questionário eletrônico constituído de 14 questões fundamentadas no inquérito *Active Australia*, instrumento validado para avaliar o envolvimento individual em atividades físicas na população australiana (53–55). A participação em atividades físicas foi classificada em atividades de caminhada leve (caminhada continua por pelo menos 10 minutos para recreação, exercício ou deslocamento); moderadas (natação como forma de lazer, tênis e golf como interação social) e vigorosas (corrida, ciclismo, aeróbica, tênis competitivo); além do envolvimento em tarefas domésticas vigorosas como jardinagem e trabalhos ao redor da casa (jardinagem praticada de forma intensa ou trabalho pesado realizado no quintal associados à respiração rápida e ofegante). As perguntas sobre atividade física permitiam que os participantes relatassem a frequência e o tempo total dedicado às tarefas na última semana (56).

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

A ocorrência de dor lombar crônica foi definida como dor persistente por período superior a três meses. Assim, gêmeos que relataram ter vivenciado um mês inteiro sem dor lombar há mais de três meses antes de responder à pesquisa foram considerados participantes com dor lombar crônica. O desfecho dor lombar crônica foi tratada como variável dicotômica (sim ou não) para fins de análise.

O envolvimento nas atividades físicas foi descrito de acordo com a frequência de realização semanal da atividade (não realização; duas vezes ou mais na semana). O tempo total despendido nas atividades físicas foi transformado em uma variável dicotômica, indicando o envolvimento dos participantes nas atividades físicas durante 0 a 1 hora/semana ou mais que 2 horas/semana. Para fins de análise de associação entre as variáveis independentes de estilo de vida e o desfecho dor lombar crônica, foi considerado o tempo total despendido nas atividades físicas. A investigação da associação entre a dor lombar crônica e os diferentes domínios de atividade física foi realizada utilizando-se modelos de regressão logística condicional univariada e multivariada. Ambos os modelos, uni e multivariados, foram controlados para sexo e idade e a associação entre as variáveis independentes e a variável dependente foi estimada pelo odds ratios (OR, razão de chances). O modelo multivariado foi construído incorporando-se todas as variáveis investigadas e excluindo-se as variáveis não significativas nos modelos seguintes de acordo com o p-valor (Regressão stepwise com eliminação backward).

O modelo univariado foi ajustado para toda a amostra de participantes com dor lombar crônica e para um subgrupo de pares de gêmeos discordantes para esse desfecho (pares de gêmeos em que um dos gêmeos relatou dor lombar crônica, mas seu irmão não relatou nenhuma dor lombar). O modelo multivariado foi ajustado somente para o subgrupo de pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica. A análise concentrada nos pares de gêmeos discordantes para o desfecho de interesse é baseada no delineamento metodológico intitulado co-gêmeo controle, estratégia analítica semelhante a um estudo de caso-controle pareado, nesse caso pareado para fatores genéticos, etários, e do ambiente compartilhado.

Com o objetivo de investigar a relação comparativa dos grupos de atividades com a dor lombar crônica e da combinação das atividades físicas na prevalência da dor lombar crônica, foi realizado um agrupamento *a posteriori* das atividades físicas em categorias relacionadas. As atividades como caminhada leve foram agrupadas como 'atividades físicas leves', as atividades moderadas e vigorosas foram agrupadas como 'atividades físicas recreativas' e as tarefas domésticas vigorosas foram agrupadas como 'atividades físicas domésticas'. A influência dos grupos de atividades físicas na prevalência da dor lombar crônica (atividades físicas leves x atividades físicas recreativas x atividades físicas domésticas) foi inicialmente explorada por um modelo de regressão logística condicional univariado e a ação combinada dos grupos de atividades (atividades físicas leves + atividades físicas recreativas; atividades físicas domésticas + atividades físicas recreativas) foi estudada utilizando-se um modelo de regressão logística multivariado e estratificado. Essa análise permitiu avaliar a influência dos

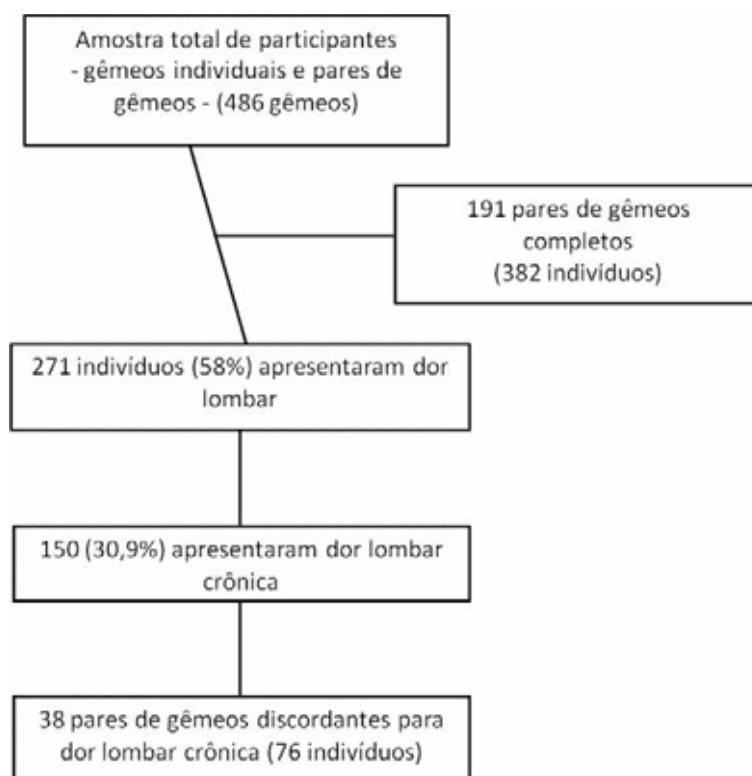
grupos de atividades físicas isoladamente e em combinação, obtendo-se assim uma estimativa pontual para cada nível de atividade física no desfecho da dor lombar crônica. O modelo calcula o odds ratio para a associação de cada atividade em particular e a combinação de ambas, no desfecho da dor lombar crônica. Toda a amostra de respondente e os pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica foram analisados calculando-se a razão de chances e intervalos de confiança de 95%.

Os parâmetros dos modelos de regressão foram estimados pela Estimativa de Máxima Verossimilhança e o ajuste dos modelos multivariados foi testado pelo *Chi-Square test for goodness-of-fit* (57). Associações estatísticas significativas nos modelos multivariados final foram aceitas em um nível de significância de 0,05. Todas as análises foram realizadas com o software Stata (College Station, TX: StataCorp LP).

4. RESULTADOS

A amostra total de participantes (486 indivíduos) foi constituída por 191 pares de gêmeos completos (382 indivíduos), isto é, pares em que ambos os gêmeos responderam a pesquisa. Um total de 271 indivíduos relatou a ocorrência de dor lombar nas quatro semanas anteriores à pesquisa, sendo a prevalência estimada em 58%. O desfecho de interesse, dor lombar crônica, foi relatado por um total igual a 150 pessoas, o que representa uma prevalência igual a 30,9% (150/486). A amostra de gêmeos discordantes para dor lombar crônica (ou seja, pares em que um dos irmãos apresentou o desfecho e o outro não) consistiu de um total de 38 pares de gêmeos (76 indivíduos) (20 pares MZ e 18 pares DZ). O fluxograma ilustra a composição de cada subgrupo amostral segundo gêmeos participantes individuais e pares de gêmeos participantes e a prevalência dos desfechos investigados (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma ilustrando a composição de cada subgrupo amostral segundo gêmeos participantes individuais e pares de gêmeos participantes e a prevalência dos desfechos dor lombar e dor lombar crônica.



A média de idade da população total de participantes foi de 39,6 anos (DP= 12.3), sendo ligeiramente superior nos gêmeos MZ em comparação aos gêmeos DZ (41,2 (DP=12,0) e 38,0 (DP=12,4) respectivamente; p-valor=0,006) (Tabela 1). As mulheres representaram 56% da amostra de respondentes, sendo a proporção de mulheres ligeiramente superior entre os gêmeos MZ (48,7%) em comparação aos gêmeos DZ (36,5%). A média de idade na amostra de pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica foi igual a 43 (DP=12,5) nos gêmeos MZ e igual a 39,7 (DP=15,9) nos gêmeos DZ (p-valor= 0,31). A população feminina representou 57,9% (n=44) da população de gêmeos discordantes para dor lombar crônica, sendo que maior proporção foi observada em gêmeos MZ (p= 0,52) em comparação com os gêmeos DZ (p-

valor= 0,01).

Tabela 2 – Características demográficas e prevalência de desfechos de interesse dos gêmeos participantes do estudo AUTBACK (Australian Twin low BACK pain study).

	População Total		
	MZ	DZ	Total
	n= 261	n= 208	n= 486 ^a
Idade (média $\pm$ DP)	41,2 (12,0)	38 (12,4)	39,6 (12,3)
Sexo (feminino), n (%)	134 (51,3)	132 (63,4)	272 (56,0)
Dor Lombar, n (%)	150 (57,4)	115 (55,3)	271 (58,0)
Dor Lombar Crônica, n (%)	87 (58,7)	60 (52,6)	150 (30,9)
	Pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica		
	MZ	DZ	Total
	n= 20	n= 18	n= 38
Idade (média $\pm$ DP)	43 (12,5)	39,7 (15,9)	41,4 (14,2)
Sexo (feminino), n (%)	28 (70,0)	16 (44,5)	44 (57,9)

DP: desvio-padrão; n: número de gêmeos; %: porcentagem.

^a Informação sobre zigosidade não estava disponível para 4 pares de gêmeos completos e 13 gêmeos participantes individuais.

A tabela 3 apresenta os dados referentes aos hábitos de atividade física na população estudada. A prática da caminhada leve foi predominante nessa população, tanto em frequência de realização (85,6%) quanto em tempo total despendido (69,4%). A prática de atividades físicas vigorosas foi relatada por aproximadamente 50% da população total, enquanto que aproximadamente 25% da população total dedicava-se a tarefas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa. A frequência estimada de prática de atividades

físicas moderadas foi relatada por aproximadamente 20% dos participantes.

A análise dos dados para os pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica revelou que a caminhada leve foi a atividade com maior número de praticantes numa frequência acima de duas vezes na semana, correspondendo a aproximadamente 85% dos gêmeos MZ e DZ, enquanto que 70% (MZ) e 75% (DZ) dos gêmeos praticavam essa atividade por ao menos duas horas na semana. Atividades físicas vigorosas foram a segunda atividade com maior prevalência entre a população de gêmeos discordantes, reportada por aproximadamente 65% dos gêmeos MZ e 47% dos gêmeos DZ ao considerarmos o tempo despendido nessa atividade. A prática de tarefas de jardinagem e trabalhos vigorosos ao redor da casa foi relatada por aproximadamente 25% dos gêmeos MZ e 34% dos gêmeos DZ, enquanto que as atividades físicas moderadas representaram 20% (MZ) e 27% (DZ), sendo a atividade de menor prevalência entre os pares de gêmeos discordantes.

Tabela 3 - Análise descritiva das atividades físicas dos gêmeos participantes

Praticantes de Atividade Física ^a	População Total n = 486	Gêmeos Discordantes para Dor Lombar Crônica	
		MZ n= 40	DZ n= 36
Frequência de 2 vezes na semana			
Caminhada Leve, n (%)	416 (85,6)	35 (87,50)	31 (86,1)
Atividade física moderada, n (%)	80 (16,5)	6 (15)	6 (16, 7)
Atividade física vigorosa, n (%)	265 (54,5)	28 (70)	16 (44,4)
Jardinagem e trabalhos vigorosos no quintal e ao redor da casa, n (%)	128 (26,3)	8 (20)	10 (27,8)
Tempo mínimo de 2 horas na semana			
Tempo de caminhada leve, n (%)	337 (69,3)	28 (70)	27 (75)
Tempo de atividade física moderada, n (%)	109 (22,4)	8 (20)	10 (27,8)
Tempo de atividade física vigorosa, n (%)	249 (51,2)	26 (65)	17 (47,2)
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa, n (%)	135 (27,8)	10 (25)	12 (34,3)

n: número de gêmeos; %: porcentagem.

^a Prática de exercício considerada como frequência igual ou maior que duas vezes na semana, e tempo considerado maior que duas horas na semana.

A investigação da influência da prática de atividades físicas na dor lombar crônica pela análise univariada demonstrou uma nítida diferença nas estimativas das associações entre as variáveis independentes e o desfecho na análise co-gêmeo controle (pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica) em comparação com a análise considerando toda a amostra de gêmeos participantes, evidenciando um efeito da modulação genética na relação entre as atividades físicas com a dor lombar crônica. Considerando a análise do desenho de co-gêmeo controle, uma associação positiva, porém não estatisticamente significativa, entre caminhada leve e a dor lombar crônica (OR 2,39; IC 95% 0,84 – 6,81) pareceu ser evidenciada e uma associação negativa,

novamente sem significância estatística, parece ser sugerida para a associação entre atividade física vigorosa e o desfecho (OR 0,85, IC 95% 0,28 – 2,55). A associação entre as tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa demonstrou associação positiva e estatisticamente significativa com a prevalência de dor lombar crônica ao considerarmos a análise ajustada pelo fator genético (pares discordantes). Esse resultado não é observado na população total, sem o ajuste para o componente genético (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise univariada investigando a relação entre dor lombar crônica e o tempo despendido (2 horas ou mais/semana) na prática de atividades físicas ajustada para idade e sexo para toda a população de participantes e para os gêmeos discordantes para dor lombar crônica

	População total n=486		Gêmeos discordantes para dor lombar crônica n=76	
	Odds Ratio	IC 95%	Odds Ratio	IC 95%
Tempo de caminhada leve	1,26	0,73 – 2,15	2,39	0,84 – 6,81
Tempo de atividade física moderada	1,15	0,65 – 2,04	1	0,37 – 2,67
Tempo de atividade física vigorosa	0,66	0,40 – 1,10	0,85	0,28 – 2,55
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa	0,89	0,51 – 1,54	6,59	1,48 – 29,33

n: número de gêmeos; IC: intervalo de confiança.

Ao analisarmos o modelo multivariado ajustado pelo fator genético (método co-gêmeo controle), observamos que somente a prática de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa manteve a relação positiva com o desfecho, como demonstrado no modelo quatro (OR

6,59; IC95% 1,48-29) (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise multivariada ajustada para idade e sexo para pares de gêmeos discordantes para dor lombar crônica (n = 76)

Análise multivariada	Odds Ratio	IC 95%	p-valor	p-valor ^a
Pares discordantes para dor lombar crônica				(modelo)
Modelo 1				
Tempo de caminhada leve	1,60	0,45-5,71	0,470	0,078
Tempo de atividade física moderada	0,98	0,29-3,36	0,980	
Tempo de atividade física vigorosa	0,59	0,15-2,32	0,447	
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa	5,95	1,25-28,37	0,025	
Modelo 2				
Tempo de caminhada leve	1,56	0,45- 5,71	0,469	0,042
Tempo de atividade física vigorosa	0,58	0,15- 2,25	0,436	
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa	5,94	1,25-28,22	0,025	
Modelo 3				
Tempo de atividade física vigorosa	0,71	0,20-2,46	0,588	0,0246
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa	6,84	1,52-30,91	0,012	
Modelo 4				
Tempo de tarefas domésticas vigorosas de jardinagem e trabalhos ao redor da casa	6,59	1,48-29,34	0,013	0,0106

n: número de gêmeos; IC: intervalo de confiança.

^a p-valor para o Chi-Square test for goodness-of-fit

A influência dos diferentes grupos de atividade física no desfecho da dor lombar crônica (atividades físicas leves; atividades físicas recreativas; atividades físicas domésticas) bem como a modulação desse componente ambiental de estilo de vida pelo fator genético podem ser novamente observados pela análise univariada das atividades físicas agrupadas nas categorias pré-definidas. Os resultados apontam uma associação positiva das atividades leves com a dor lombar crônica além de assinalar que atividades físicas recreativas teriam uma associação negativa com a dor lombar crônica. Esses resultados, porém, não apresentaram significância estatística.

Reproduzindo o resultado da análise anterior, as atividades domésticas demonstraram associação positiva e estatisticamente significativa com a dor lombar crônica (OR 6,59; IC95% 1,48 – 29,33; p-valor=0,013). A relação entre dor lombar crônica e atividade física doméstica demonstra de forma consistente a modulação dos determinantes ambientais pelo componente genético e a importância do controle para fatores genéticos nesse contexto (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise univariada para toda a amostra e para gêmeos discordantes para dor lombar crônica com ajuste para idade e sexo segundo categorias de atividades físicas.

	Toda a amostra			Gêmeos discordantes		
	n=486			n=76		
	Odds Ratio	IC 95%	p-valor	Odds Ratio	IC 95%	p-valor
Atividades físicas						
leves	1,26	0,73 – 2,15	0,3	2,39	0,84 – 6,81	0,1
Atividades físicas						
recreativas	0,82	0,49 – 1,36	0,4	0,87	0,31 – 2,42	0,7
Atividades físicas						
domésticas	0,89	0,51 – 1,54	0,6	6,59	1,48 – 29,34	0,013

n: número de gêmeos; IC: intervalo de confiança.

A Tabela 7 apresenta o resultado da análise da regressão logística condicional para a investigação da relação comparativa dos grupos de atividades físicas com a dor lombar crônica e de uma potencial interação entre as atividades físicas leves com as recreativas; e as atividades físicas domésticas com as recreativas. A modulação genética foi novamente demonstrada, sendo as estimativas pontuais utilizando o desenho co-gêmeo controle marcadamente diferenciadas daquelas calculadas com base na análise da população total participante (análise sem pareamento para o fator genético).

No geral, as estimativas desse bloco de análise não alcançaram significância estatística. No entanto, numa análise exploratória considerando a força do desenho co-gêmeo controle, podemos utilizar esse resultados para

gerar hipóteses sobre a relação à ação dos grupos de atividades físicas e da combinação dessas atividades físicas na prevalência da dor lombar crônica. Nesse contexto, os resultados parecem demonstrar que as atividades físicas leves estariam associadas a maior prevalência de dor lombar crônica que as atividades físicas recreativas. A combinação dessas atividades, no entanto, aponta uma diminuição na prevalência da dor lombar crônica em comparação a quem faz atividades leves somente. Esse resultado foi observado principalmente para a população de gêmeos pareados. As atividades físicas domésticas parecem estar associadas a maior prevalência de dor lombar crônica que as atividades físicas recreativas, resultado que corrobora as análises anteriores. Adicionalmente, a combinação das atividades físicas domésticas com atividades físicas recreativas demonstra uma possível influência das atividades físicas domésticas no aumento da prevalência da dor lombar crônica em comparação a prevalência de dor lombar crônica no grupo de indivíduos que praticam somente atividades recreativas. Além disso, a combinação das atividades indica uma diminuição na prevalência da dor lombar crônica em comparação a quem faz atividades domésticas somente e esse resultado é observado principalmente para a população de gêmeos pareados.

Tabela 7 - Análise de regressão logística multivariada e estratificada segundo o envolvimento em grupos de atividades físicas para toda a amostra e para os gêmeos discordantes para dor lombar crônica, ambas ajustadas para idade e sexo.

	Toda a amostra n=486		Gêmeos pareados para dor lombar crônica n=76	
	Odds Ratio	IC 95%	Odds Ratio	IC 95%
Atividades Leves x Recreativas				
Atividades Recreativas	1,23	0,24 – 6,25	3,06	0,40 – 23,17
Atividades Leves	4,49	1,45 – 13,86	8,37	1,35 – 51,99
Atividades Leves + Recreativas	3,93	0,94 – 16,41	0,89	0,36 – 2,22
Atividades Domésticas x Recreativas				
Atividades Recreativas	0,95	0,30 – 2,98	1,03	0,30 – 3,51
Atividades Domésticas	5,31	0,86 – 32,56	8,74	0,82 – 93,13
Atividades Domésticas +Recreativas	2,90	0,78 – 10,73	4,06	0,85 – 19,30

5. DISCUSSÃO

Esse estudo utilizou uma amostra de gêmeos australianos com o objetivo de investigar a influência de diferentes modalidades de atividades físicas na dor lombar crônica.

A prevalência da dor lombar crônica foi estimada em 30,9% e pode ser considerada semelhante à prevalência global do desfecho, estimada em aproximadamente 38% (17). Por outro lado, um estudo utilizando uma amostra representativa da população australiana estimou que 64% do total da amostra apresentava dor lombar nos últimos seis meses (58). A ausência de padronização da definição de dor lombar crônica e as diferenças nos períodos de tempo recordatório na investigação do desfecho dificultam a comparação entre estudos. Para contornar esse problema, esse estudo utilizou os conceitos mínimos de dor lombar e dor lombar crônica estabelecidos por um consenso realizado em 2008 através da metodologia Delphi (59).

A investigação da associação univariada entre os diferentes níveis de atividade física e a dor lombar crônica mostrou que atividades consideradas vigorosas de trabalho doméstico como jardinagem e tarefas no quintal e ao redor de casa (categorizadas posteriormente como atividades domésticas) apresentaram associação com o desfecho sete vezes superior na análise com ajuste para fatores genéticos em comparação com a análise da população total, sem ajuste genético (OR 5,59 versus 0,89 respectivamente). O achado sugere que a associação entre atividades físicas e a dor lombar crônica pode ser significativamente modificada pelo componente genético.

As atividades físicas consideradas tarefas domésticas vigorosas

envolvem aumento da sobrecarga e tensão nas estruturas da coluna lombar em função dos movimentos normalmente realizados nesse tipo de tarefa, como a flexão do tronco combinada com rotação, inclinação do tronco para frente por períodos prolongados, e o levantamento de pesos (15). Uma hipótese que possivelmente explicaria os resultados desse estudo seria de que esses movimentos de sobrecarga atuando em conjunto com determinantes genéticos potencializariam o risco de desenvolvimento de dor lombar crônica. No entanto, o delineamento transversal da coleta de dados não permite determinação de inferências causais e a cronicidade da dor poderia também induzir os indivíduos acometidos a buscar tarefas domésticas por acreditarem que essas demandem menos esforços que atividades recreativas.

Os resultados apontam uma tendência à associação positiva entre a atividade de caminhada e dor lombar crônica. Esses achados, porém, não revelaram significância estatística e devem ser interpretados com cautela. O questionário empregado neste estudo incluiu questões relacionadas ao hábito de caminhar como exercício físico e como forma de deslocamento (hábito bastante comum entre a população australiana). Dessa forma, a caminhada pode ter sido avaliada de forma muito ampla, ficando suscetível a importante viés. Pessoas que normalmente caminham para se deslocar de um lugar para outro podem realizar essa tarefa carregando peso, como mochilas ou pastas, ou utilizando calçados inapropriados como sapatilhas ou salto alto. De fato, evidências recentes demonstram o efeito benéfico da caminhada praticada de forma moderada em indivíduos portadores de dor lombar crônica (60). Esse fato pode ter relação com a baixa compressão das estruturas da coluna envolvidas durante a caminhada, além dos movimentos cíclicos possibilitarem

melhor nutrição do disco intervertebral (61).

A hipótese de associação positiva dessa atividade de leve intensidade com a dor lombar crônica pode se justificar mais pela influência do nível de esforço requerido do que pela modalidade da tarefa. Evidências indicam um aumento nas chances de dor lombar crônica em praticantes de tarefas de baixa intensidade e tarefas extenuantes segundo uma relação em que a intensidade da atividade física se assemelharia a uma distribuição em formato de “U”, com os extremos das intensidades físicas associados ao maior risco de dor lombar (16). Portanto, nossas observações podem ser compatíveis com os resultados desse estudo no que diz respeito ao nível de intensidade das tarefas envolvidas.

Em estudos que utilizaram o desenho do co-gêmeo controle, atividades físicas extenuantes, relatadas inclusive como forma de atividade laboral, foram consideradas fator de risco para dor lombar com duração acima de um mês (62,63). Nesse estudo, assim como nos demais supracitados, não foi encontrada associação entre a dor lombar crônica e atividades físicas de intensidade moderada e de cunho recreativo.

Na análise comparando os agrupamentos das atividades físicas e sua combinação, a demonstração de uma maior associação entre as atividades físicas leves e a dor lombar em comparação às atividades físicas recreativas pode reforçar a hipótese anteriormente apresentada de que tarefas de baixa intensidade podem estar associadas a maior prevalência da dor crônica. Outra hipótese possível seria de um efeito protetor exercido por atividades físicas do tipo recreativas. A segunda hipótese certamente seria de relevante interesse para políticas de saúde pública visto que apesar de diversas diretrizes de

saúde enfatizarem a importância da prática de atividades físicas regulares, a determinação de quais atividades são relacionadas a benefícios e riscos para saúde, e inclusive para a prevenção da dor lombar, permanece uma questão não resolvida.

A influência das atividades domésticas determinando aumento da prevalência da dor lombar crônica é corroborada em todas as análises desse estudo e também comparativamente às atividades recreativas. A combinação de atividades físicas recreativas e atividades domésticas, evidenciada como uma associação positiva com a dor crônica, em conjunto com as demais observações desse estudo, parece indicar uma significativa relação dessa atividade ao aumento da prevalência de dor lombar crônica. Essa hipótese está em concordância com a curva em U proposta para ilustrar a relação entre os extremos de intensidade das atividades físicas e a dor lombar crônica. Outra interpretação possível e complementar à relação entre atividades vigorosas e aumento da ocorrência do desfecho é a de que um acúmulo de esforço físico representado por esses dois domínios de atividades poderia fazer com que os indivíduos excedessem seus limites físicos o que seria responsável pela sobrecarga em estruturas da coluna, influenciando o curso da dor lombar e contribuindo para sua cronificação.

O que se observa na literatura é que os achados referentes à associação entre atividades físicas e dor lombar são inconclusivos e a diferença nas abordagens metodológica dos estudos torna os resultados difíceis de serem comparados. As atividades consideradas nesse estudo como sendo de alto grau de esforço físico, como são as atividades de jardinagem e trabalho vigoroso ao redor da casa, foram pouco investigadas nesse contexto.

Em alguns estudos, nos quais foi investigada a tarefa de jardinagem, foram encontrados dados similares aos achados nesse estudo (15). As atividades de grande esforço físico são normalmente investigadas através de trabalhos laborais, que envolvem movimentos semelhantes aos considerados na jardinagem, como rotação e inclinação do tronco, inclinação para frente, além do levantamento de cargas, e pode haver alguma semelhança nos movimentos envolvidos nessas tarefas.

Atividades aqui consideradas recreativas, podem se equiparar às atividades investigadas por muitos autores sob a denominação de atividades de lazer. Há evidências de que indivíduos praticantes de atividade de lazer de intensidade moderada apresentam uma menor prevalência de dor lombar, enquanto os que tendem a praticar atividade de lazer com baixo nível de intensidade física, apresentam uma maior associação com a dor lombar (64,65). Com relação à caminhada há evidências controversas, mostrando ausência de associação (66), ou evidenciando essa atividade como tendo uma associação positiva com a dor lombar (67). Poucos desses estudos, porém, consideram o fator genético no desfecho investigado ou investigam dor lombar crônica especificamente.

Para verificar a influência do componente genético esse estudo utilizou uma amostra de gêmeos, no qual é possível avaliar a influência de determinantes de estilo de vida em desfechos específicos sob uma perspectiva diferenciada dos estudos epidemiológicos observacionais clássicos devido ao controle do componente genético e das variáveis ambientais compartilhadas. Em especial, a análise denominada co-gêmeo controle oferece uma perspectiva robusta ao combinar a análise caso-controle, de elevado valor na

investigação de associações causais, com a análise sobre o efeito da modulação genética dos determinantes de risco ambientais (efeito epigenético).

O papel da modulação gênica na dor lombar crônica está relacionado a vários mecanismos. Dentre as hipóteses estão o controle da hiperalgesia e a degeneração do disco intervertebral e núcleo pulposo. O processo de sinalização da dor crônica parece estar envolvido com a existência de polimorfismos do gene GTP ciclohidrolase, o qual estaria diretamente ligado a um efeito de proteção contra a dor (42). Esse mecanismo está associado a uma redução da sensibilidade à estimulação mecânica e de calor e ao desenvolvimento de hiperalgesia inflamatória. Esse alelo é capaz de influenciar, através de uma cascata de reações, a regulação de óxido nítrico, um mediador de dor relacionado à hiperexcitabilidade neuronal e ao controle dos vasos sanguíneos, influenciando, dessa maneira, a ocorrência do processo de aterosclerose dos vasos que irrigam essa região (68–70).

Ainda em relação ao controle da dor, acredita-se que a presença de dor crônica possa exercer influência na modulação genética do controle da interpretação cortical da dor (43). Além disso, disfunções na ativação de opióides endógenos (71) e fatores psicológicos, como cinesiofobia e a capacidade para lidar com situações de dor e emocionalmente difíceis, tem sido relacionadas com a dor lombar crônica (72,73). Outro possível mecanismo é a expressão gênica na regulação da dor relacionada com o controle de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1, interleucina-6 e o fator de necrose tumoral TNF- α (74–76), as quais estariam relacionadas também ao processo de degeneração discal. Genes associados ao colágeno estariam envolvidos ao processo degenerativo das estruturas da coluna (77). Esse fator

pode ser uma explicação plausível para a dor lombar crônica, dado que o processo degenerativo requer um período prolongado para se estabelecer, não sendo visto em casos esporádicos de dor lombar.

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas: o caráter transversal do estudo não permite estabelecer uma relação de causalidade entre as variáveis investigadas, o fato do questionário ser baseado em auto-relato, e portanto ter uma classificação pessoal e subjetiva do nível de atividade física praticado pelos indivíduos, pode ter determinado uma sub ou superestimação nos dados relacionados a essas variáveis. Além disso, não foram coletados dados referentes ao tipo e intensidade de atividade laboral. Ainda, o número reduzido da amostra inviabilizou a investigação comparativa entre subgrupos de zigossidades (gêmeos DZ e MZ) para as associações investigadas. De fato, os intervalos de confiança amplos e a não significância estatística ou significâncias limítrofes, limitam substancialmente as evidências geradas nesse estudo, e o delimitam como um estudo gerador de hipóteses de associações e interferências entre as atividades físicas e o componente genético e a dor lombar crônica. As hipóteses são passíveis de nortear novos estudos, que deverão buscar compreender melhor a relação entre domínios, intensidades e frequências de prática de atividades físicas com a dor lombar em sua forma crônica ou recorrente. A apreciação da variação epigenética (variação na expressão gênica) como possível mecanismo explicativo da relação entre exposições ambientais e doenças é certamente uma importante hipótese a ser considerada principalmente em se tratando de uma condição de prevenção, diagnóstico e tratamento desafiadores como a dor lombar.

6. CONCLUSÃO

Esse estudo traz como ponto principal a importante questão da modulação genética sobre os diferentes domínios de atividade física. De forma geral, foi demonstrada uma influência genética na relação entre a dor lombar crônica e as diversas atividades físicas investigadas.

Apesar das estimativas pontuais das associações terem apresentado intervalos de confiança sem significância estatística ou com significância limítrofe, foi possível demonstrar através de uma análise do tipo co-gêmeo-controle que atividades muito vigorosas, como jardinagem e trabalho vigoroso no quintal de casa, podem estar associadas à dor lombar crônica. Comparativamente à atividade física de cunho recreativo, tanto as atividades domésticas como também as atividades físicas leves, como caminhada, parecem colaborar para uma maior ocorrência de dor lombar crônica. Ainda, a combinação de atividades recreativas com atividades domésticas apoia uma significativa relação dessa atividade com o aumento da prevalência de dor lombar crônica. A hipótese de um efeito protetor exercido por atividades físicas do tipo recreativas não pode ser confirmada nesse estudo.

A confirmação das hipóteses identificadas nesse estudo em investigações com um poder amostral maior poderá oferecer uma importante estratégia de saúde pública para o cuidado primário da dor lombar crônica. Ainda, a determinação dos benefícios e riscos da prática dos diferentes domínios e diferentes intensidades das atividades físicas deve ser uma prioridade no apoio à políticas de saúde públicas.

REFERÊNCIAS

1. Fujii T, Matsudaira K. Prevalence of low back pain and factors associated with chronic disabling back pain in Japan. *Eur. Spine J.* 2013 Feb;22(2):432–8.
2. Fassa AG. Dor lombar crônica em uma população adulta do Sul do Brasil : prevalência e fatores associados Chronic low back pain in a Southern Brazilian adult population : prevalence and associated factors. 2004;20(2):377–85.
3. Almeida ICGB, Sá KN, Silva M, Baptista A, Matos MA, Lessa Í. Prevalência de dor lombar crônica. *Rev Bras Ortop.* 2008;43(71):96–102.
4. Hoogendoorn WE, Bongers PM, de Vet HCW, Ariëns G a M, van Mechelen W, Bouter LM. High physical work load and low job satisfaction increase the risk of sickness absence due to low back pain: results of a prospective cohort study. *Occup. Environ. Med.* 2002 May;59(5):323–8.
5. Hagen KB, Tambs K, Bjerkedal T. A Prospective Cohort Study of Risk Factors for Disability Retirement Because of Back Pain in the General Working Population. 2002;27(16):1790–6.
6. Baumeister H, Knecht A, Hutter N. Direct and indirect costs in persons with chronic back pain and comorbid mental disorders-a systematic review. *J. Psychosom. Res.* 2012 Aug;73(2):79–85.
7. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):769–81.

8. Ehrlich GE. Low back pain. Bull. World Health Organ. 2003 Jan;81(9):671–6.
9. Pincus T, Burton a K, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. Spine (Phila. Pa. 1976). 2002 Mar 1;27(5):E109–20.
10. Linton SJ. Do psychological factors increase the risk for back pain in the general population in both a cross-sectional and prospective analysis? Eur. J. Pain. 2005 Aug;9(4):355–61.
11. Hartvigsen J, Christensen K, Frederiksen H, Petersen HC, Pedersen HC. Genetic and environmental contributions to back pain in old age: a study of 2,108 danish twins aged 70 and older. Spine (Phila. Pa. 1976). 2004 Apr 15;29(8):897–901; discussion 902.
12. Hartvigsen J, Nielsen J, Kyvik KO, Fejer R, Vach W, Iachine I, et al. Heritability of spinal pain and consequences of spinal pain: a comprehensive genetic epidemiologic analysis using a population-based sample of 15,328 twins ages 20-71 years. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1343–51.
13. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. Am. J. Med. 2010 Jan;123(1):87.e7–35.

14. Ferreira PH, Pinheiro MB, Machado GC, Ferreira ML. Is alcohol intake associated with low back pain? A systematic review of observational studies. *Man. Ther.* 2013 Jun; 18(3): 183-90
15. Heneweer H, Staes F, Aufdemkampe G, van Rijn M, Vanhees L. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. *Eur. Spine J.* 2011 Jun;20(6):826–45.
16. Heneweer H, Vanhees L, Picavet HSJ. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2009 May;143(1-2):21–5.
17. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):2028–37.
18. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur. Spine J.* 2003 Apr;12(2):149–65.
19. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch J a. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12(4):E35–70.
20. Gureje O, Korff M Von, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-being. *JAMA.*1998 Jul 8;280(2):147-51.
21. MacDonald D, Moseley GL, Hodges PW. Why do some patients keep hurting their back? Evidence of ongoing back muscle dysfunction during

- remission from recurrent back pain. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2009 Apr;142(3):183–8.
22. Kim M, Yi C, Kwon O, Cho S, Cynn H, Kim Y, et al. Comparison of lumbopelvic rhythm and flexion-relaxation response between 2 different low back pain subtypes. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2013 Jul 1;38(15):1260–7.
 23. Nadler SF, Malanga G a, Feinberg JH, Prybicien M, Stitik TP, DePrince M. Relationship between hip muscle imbalance and occurrence of low back pain in collegiate athletes: a prospective study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2001 Aug;80(8):572–7.
 24. Radebold a, Cholewicki J, Polzhofer GK, Greene HS. Impaired postural control of the lumbar spine is associated with delayed muscle response times in patients with chronic idiopathic low back pain. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2001 Apr 1;26(7):724–30.
 25. Krause N, Scherzer AT. Physical Workload , Work Intensification , and Prevalence of Pain in Low Wage Workers : Results From a Participatory Research Project With Hotel Room Cleaners in Las Vegas. 2005;337:326–37.
 26. Roffey DM, Wai EK, Bishop P, Kwon BK, Dagenais S. Causal assessment of awkward occupational postures and low back pain: results of a systematic review. *Spine J.* 2010 Jan;10(1):89–99.

27. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit ES, Silman a J, McBeth J. Risk factors for new-onset low back pain amongst cohorts of newly employed workers. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Aug;42(8):959–68.
28. Elders L a M. Interrelations of risk factors and low back pain in scaffolders. *Occup. Environ. Med.* 2001 Sep 1;58(9):597–603.
29. Liu SCM, Cook J, Bass S, Lo SK. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain : a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;797–806.
30. Hartvigsen J, Bakketeig LS, Leboeuf-yde C, Engberg M, Lauritzen T, Sci M. The Association Between Physical Workload and Low Back Pain Clouded by the “ Healthy Worker ” Effect Questionnaire Study. 2001;26(16):1788–93.
31. Heneweer H, Staes F, Aufdemkampe G, van Rijn M, Vanhees L. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. *Eur. Spine J*. 2011 Jun;20(6):826–45.
32. Björck-van Dijken C, Fjellman-Wiklund A, Hildingsson C. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: a population based-study. *J. Rehabil. Med.* 2008 Nov;40(10):864–9.
33. Hendrick P, Hale SML. The relationship between physical activity and low back pain outcomes : a systematic review of observational studies. *Eur Spine J*. 2011;464–74.

34. Wang X-Q, Zheng J-J, Yu Z-W, Bi X, Lou S-J, Liu J, et al. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. *PLoS One*. 2012 Jan;7(12):e52082.
35. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross Jr T, Shekelle P, et al. Clinical Guidelines Diagnosis and Treatment of Low Back Pain : A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American. *Ann Intern Med*. 2007;147(July):478–91.
36. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur. Spine J*. 2006 Mar;15 Suppl 2:S192–300.
37. Hartvigsen J, Christensen K. Active Lifestyle Protects Against Incident Low Back Pain in Seniors. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2007;32(1):76–81.
38. Schiltenswolf M, Schneider S. Activity and low back pain: a dubious correlation. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2009 May;143(1-2):1–2.
39. Joosen AMCP, Gielen M, Vlietinck R, Westerterp KR. Genetic analysis of physical activity in twins. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005 Dec;82(6):1253–9.
40. El-Metwally A, Mikkelsen M, Ståhl M, Macfarlane GJ, Jones GT, Pulkkinen L, et al. Genetic and environmental influences on non-specific low back pain in children: a twin study. *Eur. Spine J*. 2008 Apr;17(4):502–8.

41. Hestbaek L, Iachine I a, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Manniche C. Heredity of low back pain in a young population: a classical twin study. *Twin Res.* 2004 Feb;7(1):16–26.
42. Tegeder I, Lötsch J. Current evidence for a modulation of low back pain by human genetic variants. *J. Cell. Mol. Med.* 2009 Aug;13(8B):1605–19.
43. Vossen H, Kenis G, Rutten B, van Os J, Hermens H, Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS One.* 2010 Jan;5(10):e13641.
44. Eser O, Eser B, Cosar M, Erdogan MO, Aslan a, Yıldız H, et al. Short aggrecan gene repetitive alleles associated with lumbar degenerative disc disease in Turkish patients. *Genet. Mol. Res.* 2011 Jan;10(3):1923–30.
45. Han IB, Ropper a E, Teng YD, Shin D a, Jeon YJ, Park HM, et al. Association between VEGF and eNOS gene polymorphisms and lumbar disc degeneration in a young Korean population. *Genet. Mol. Res.* 2013 Jan;12(3):2294–305.
46. Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet.* 1997 Dec;17(4):387-92.
47. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 2002 Nov;3(11):872–82.
48. Van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HHM, Martin NG, Boomsma DI. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat. Rev. Genet.* Nature Publishing Group; 2012 Sep;13(9):640–53.

49. Gesell a. The Method of Co-Twin Control. *Science*. 1942 May 1;95(2470):446–8.
50. Hestbaek L, Korsholm L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. Does socioeconomic status in adolescence predict low back pain in adulthood? A repeated cross-sectional study of 4,771 Danish adolescents. *Eur. Spine J*. 2008 Dec;17(12):1727–34.
51. Hopper JL, Foley DL, White P a, Pollaers V. Australian twin registry: 30 years of progress. *Twin Res. Hum. Genet*. 2013 Feb;16(1):34–42.
52. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Walker BF, et al. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2008 Jan 1;33(1):95–103.
53. AIHW. Australia Government. The Australia Institute of Health and Welfare. Authoritative Information of Health and Welfare (AIHW). The Active Australia Survey: a Guide and Manual for Implementation, Analysis and Reporting. ed. Canberra. 2003;
54. Brown WJ, Trost SG, Bauman a, Mummery K, Owen N. Test-retest reliability of four physical activity measures used in population surveys. *J. Sci. Med. Sport*. 2004 Jun;7(2):205–15.
55. Timperio A, Salmon J, Rosenberg M, Bull FC. Do Logbooks Influence Recall of Physical Activity in Validation Studies? *Med. Sci. Sport. Exerc*. 2004 Jul;36(7):1181–6.

56. Brown WJ, Trost SG, Bauman a, Mummery K, Owen N. Test-retest reliability of four physical activity measures used in population surveys. *J. Sci. Med. Sport.* 2004 Jun;7(2):205–15.
57. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 2nd ed. 2000.
58. Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults: prevalence and associated disability. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2004 May; 27(4):238–44.
59. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Walker BF, et al. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine (Phila. Pa. 1976).* 2008 Jan 1;33(1):95–103.
60. Ribaud a, Tavares I, Viollet E, Julia M, Hérisson C, Dupeyron a. Which physical activities and sports can be recommended to chronic low back pain patients after rehabilitation? *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013 Oct ;56:576–94.
61. Holm S, Nachemson A. Variations in the nutrition of the canine intervertebral disc induced by motion. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983;Nov-Dec;8((8)):866–74.
62. Hartvigsen J, Kyvik KO, Leboeuf-Yde C, Lings S, Bakketeig L. Ambiguous relation between physical workload and low back pain: a twin control study. *Occup. Environ. Med.* 2003 Feb;60(2):109–14.

63. Nyman T, Mulder M, Iliadou a, Svartengren M, Wiktorin C. Physical workload, low back pain and neck-shoulder pain: a Swedish twin study. *Occup. Environ. Med.* 2009 Jun;66(6):395–401.
64. Hildebrandt RVH. The relationship between leisure time , physical activities and musculoskeletal symptoms and disability in worker populations. 2000;507–18.
65. Sitthipornvorakul E, Janwantanakul P. The association between physical activity and neck and low back pain : a systematic review. 2011;677–89.
66. Hoogendoorn WE, Poppel MNM Van, Bongers PM, Bart W, Bouter LM. back pain Physical load during work and leisure time as risk factors for back pain. 2012;25(5):387–403.
67. Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R, Takala E-P, Riihimäki H. Individual factors, occupational loading, and physical exercise as predictors of sciatic pain. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2002 May 15;27(10):1102–9.
68. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat. Med.* 2006 Nov;12(11):1269–77.
69. Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Lötsch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur. J. Pain.* 2008 Nov;12(8):1069–77.
70. Meller ST, Cummings CP, Traub RJ, City I. The role of nitric oxide in the development and maintenance of the hyperalgesia produced by

- intraplantar injection of carrageenan in the rat. *Neuroscience*. 1994 May;60(2):367–74.
71. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Ward P, Johnson B. Anger and pain sensitivity in chronic low back pain patients and pain-free controls: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):223–33.
 72. Mehling WE, Krause N. Are difficulties perceiving and expressing emotions associated with low-back pain? The relationship between lack of emotional awareness (alexithymia) and 12-month prevalence of low-back pain in 1180 urban public transit operators. *J. Psychosom. Res.* 2005 Jan;58(1):73–81.
 73. Pincus T, Burton a K, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2002 Mar 1;27(5):E109–20.
 74. Battié MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. *Pain*. 2007 Oct;131(3):272–80.
 75. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc : analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(5):259-62

76. Wang H, Schiltenwolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study. Clin. J. Pain. 2008;24(3):273–8.
 77. Williams FMK, Popham M, Sambrook PN, Jones AF, Spector TD, MacGregor AJ. Progression of lumbar disc degeneration over a decade: a heritability study. Ann. Rheum. Dis. 2011 Jul;70(7):1203–7.
-

ARTIGO

Genetic modulation and influence of different types of physical activities on chronic low back pain: e-survey and a twin study (AUTBACK study)

Lima, TS, Junqueira, DRG, Ferreira, ML. Maher, C. Hopper, J. Negrão Filho RF, Ferreira, P.

Introduction

Low back pain (LBP) is a prevalent cause of pain in the general population among all ages with a global mean one-month prevalence estimated at 29.1%. (Hoy et al. , 2012) Chronic LBP, defined as a LPB lasting for longer than or equal to three months, is also a prevalent dysfunction in the world population, representing about 48% of individuals who report having some type of chronic pain (Gureje et al. , 1998, Manchikanti et al. , 2009). Notably, in 85 to 95% of the cases, LBP is considered non-specific in its origin, i.e, without a definite cause (Ehrlich, 2003, Hoy et al. , 2010). In addition, LPB may be triggered by different tissues and structures, including bone, intervertebral discs, joints, ligaments, muscles, blood vessels and neural structures, which makes it even more complex to precisely determine the origin of dysfunction (Hoy, Brooks, 2010). Therefore, diagnosing and treating nonspecific LPB is challenging and chances of recurrence are high due to lack of a focused approach in the origins of the problem (Hestbaek et al. , 2003).

A comprehensive understanding of the risk determinants is necessary not only to the improvement of treatment techniques but also to prevention and minimization of the chronicity and relapse episodes. Musculoskeletal factors

must be taken into consideration and may be directly influenced by several determinants of risk. Therefore, anatomical factors (such as muscles, bones, fascia, nerves, etc.) could be responsible for the LBP symptomatology, being influenced the daily attitudes, behaviour and lifestyle. In addition, individuals' genetic susceptibility for LBP and chronic LPB has been recently investigated as a contributing factor for back pain development (El-Metwally et al. , 2008, Hartvigsen et al. , 2009)

Twin studies are a powerful method to study the role of 'nature and nurture' in the development or behaviour of LBP particularly if a cluster of important lifestyle risk factors are considered, integrating genomic research with an epidemiological approach in a single conducted study. Physical activities are an important component of lifestyle behaviour even related to labour or with leisure activities. However, the effects of lifestyle risk determinants such as physical activity (PA) in LBP and chronic LPB are contradictory. It has been proposed a relationship were both low and high activity levels of PA were associated with LBP, i.e., an sedentary individuals and practitioners of intense PA would have an increased risk for the outcome of LPB (Heneweer et al. , 2009). Therefore, individuals engaged in activities requiring vigorous effort, especially tasks that require handling materials, bending and rotation of the trunk and body vibration, and the ones engaged in leisure activities with low levels of PA appear to be more susceptible to LBP (Bjorck-van Dijken C et al. , 2008).

Aiming to investigate the genetic component and lifestyle determinants on LBP and related outcomes, such as chronic LBP, we designed a group of observational studies entitled AUstralian Twins low Back pain study (the AUTBACK study). Taking in a collection, the AUTBACK study have as an

unique feature its potential to generate hypothesis on the role of environmental determinants factors such as physical activities taking into consideration the modulation effect of the genetic component.

In this paper, we describe the implementation of the AUTBACK study and investigate the role of recreational and domestic PA in the occurrence of chronic LPB, exploring the modulation of the genetic component in the association of these activities with the outcome chronic LBP. In addition, we shed some light on the possible interaction of these activities comparing the role of the genetics modulation in the occurrence of chronic LPB.

Methods

The ATR procedure

The research was conducted in a partnership between The University of Sydney and the Australian Twin Registry (ATR) (Hopper et al. , 2013). Conducting research with the ATR consists of a process comprising several coordinated steps designed to assure that the study was in accordance with the methodology for partnership studies with the ATR. The ATR provided advice on sample availability, methods to approach twins, study costs, consent forms, follow-up approach, participant information sheets, and in the ethics' process. The proposal was also be peer-reviewed by external advisors. Once ethics and approval was granted from the ATR, the study was submitted and granted ethics from the University of Sydney Human Research Ethics Committee. ([Supplementary Material: Flowchart describing the ATR process](#)).

Design

The AUTBACK study was implemented between the years 2009 and 2010 using the twin study design and data collection in an electronic format (e-survey). Recruitment consisted of an email approach, sent by the ATR, inviting twins to participate in the study. The email contained an electronic link directing twins to the web-based questionnaire where there were access to study information, consent form, and the options of accepting or declining participation. Twins also received the option to request a hard copy version of the questionnaire. No incentives were offered for the survey completion.

([Supplementary Material: Picture illustrating the electronic version of the survey](#)).

Participants

We invited to participate through email approach twin individuals living in all Australian states, aged 18 to 65 years old, whose emails addresses were registered in the database of the ATR by January 2009. Of note, this was the first study using a web-based approach implemented in collaboration with the ATR and, therefore, at the time the study was implemented, a limited number of 888 twins had email addresses recorded and updated.

Questionnaire and variables

Development of the electronic questionnaire was followed by exhaustive tests of its usability and technical functionality. In total, the e-survey comprised 21

questions, excluding demographic data (age, gender and zygosity) which were provided by the ATR.

The questionnaire was based on self-report and followed a consensus on the standardisation of definitions for LBP for observational studies (Dionne et al. , 2008). It included questions about the prevalence of LBP, chronic LBP and related outcomes (e.g. intensity of pain and limitation of daily activities as a result of LBP). The experience of LBP was captured asking the participant “In the past 4 weeks, have you had pain in your low back (in the area shown on the diagram)?” It was advised that pain from feverish illness or menstruation should be distinguished from LBP. Also, it was given a mannequin diagram that demonstrated the LBP area (between 12th ribs and gluteal fold).

Chronic LBP was assessed through the question “If you had low back pain in the past 4 weeks, how long was it since you had a whole month without any low back pain?” Answers to this question could be: (a) less than three months; (b) three months or more, but less than seven months; (c) seven months or more, but less than three years; (d) three years or more.

Twins involvement in physical activities were collected through questions based on the Active Australia survey (Bauman et al. , 2002, Brown et al. , 2004), a validated instrument to evaluate individual involvement in PA in the Australian population. Twins engagement in the following physical activities were assessed: light walking (continuous walking, for at least 10 minutes, for recreation, exercise or to get to or from places); moderate PA (swimming as leisure, tennis and golf as a social interaction); vigorous PA (running, cycling, aerobics, competitive tennis); and vigorous gardening or heavy work around the yard (associated with harder breath or puff and pant). Questions about physical

activities allowed the participants to report the frequency and total time devoted to the activities in the last week.

Data analysis

The twin cohort was demographically described in terms of proportions, means and standard deviations where applicable. Any LPB in the last 4 weeks, chronic LBP and lifestyle variables were described according to twins' zygosity status. Differences between MZ and DZ twins for demographic and lifestyle variables were assessed using unpaired t-tests and z-tests whenever appropriate.

Chronic LBP was considered as recurrent pain lasting longer than three months and twins who reported they have had a whole month without LBP longer than 3 months before completing the survey were considered chronic LBP participants. Therefore, the variable chronic LBP was dichotomised as a yes/no variable for analysis purposes.

The total time spent in a given PA was transformed into a dichotomous variable, indicating the involvement of participants in physical activities for less than two hours per week (0-1 hours) or more than 2 hours per week. This allowed analysis to distinguish between sedentary participants and participants practising a minimum of sufficient physical activities during a week (30 minutes at least 5 days of the week or 150 minutes/week) (Bauman, Bellew, 2002). For analysis purposes, physical activities were later grouped into the three categories: light PA (light walking); recreational PA (moderate and vigorous physical activities); and domestic PA (vigorous gardening or heavy work around the yard).

In order to explore the association between chronic LPB and the physical activities determinants we fitted an univariate. This analyses were applied to the entire sample of respondents (twin cohort) and to a selected sample sub-group of complete twin pairs reporting being discordant for chronic LPB (i.e., one twin reporting chronic LBP and he co-twin reporting no LBP). This analysis, named co-twin control design, is similar to a case-control analysis and adjusts the confound of the genetic determinant, being a powerful design to investigate the modulation of genetics in environmental determinants.

We then explored the relative and the combined influence of the PA on chronic LBP by fitting a stratified multivariate analysis, then testing the hypothesis that engagement or not in two PA of different types, in isolation or combination, would alter the ultimate relationship with the prevalence of chronic LBP. These analyses were also fitted to the twin cohort to the co-twin cohort (co-twin control design).

Regression models were fitted by maximum likelihood estimation (Hosmer and Lemeshow, 2000) and significant statistical associations in the final model were accepted at a significance level of 0.05. All analyses were performed using Stata (College Station, TX software: StataCorp LP) and the level of significance was set at 0.05.

Results

In total, the survey was answered by 486 twins accounting for an overall response rate of 54.7%, having the majority of the participants answered it using the web-based version of the questionnaire (94.4%) (Table 1). Comparing

with the paper-based respondents, the electronic-based questionnaire had a twofold higher response rate (58.2%).

<< Table 1>>

From the total of 486 twin individuals who answered the survey, the majority comprised complete twin pairs whose both twins answered the survey (n=382; 78.6%) (Figure 1). There were a total of 261 monozygotic (MZ) twins (53.7%) and 208 dizygotic (DZ) twins (42.8%) in the entire study group. Among the complete pairs there were a number of 216 (56.5%) MZ twins and 162 (42.4%) DZ twins. Data regarding zygosity were missing for 17 individuals. The total study sample presented with a greater proportion of females in general (56%; p-value= 0.002) and among MZ twins (48.7%). Mean age of the participants were of 39.6 years old (standard deviation (sd)=12.3) and the majority of the individuals (40.5%) aged between 35 to 49 years old. Age mean was somewhat dissimilar between MZ and DZ twins (41.2 and 38 years respectively; p-value=0.006) (Table 2).

In this collection of twins, comprising complete and incomplete pairs of respondents, the prevalence of LBP in the 4 weeks before the survey was reported by 271 individuals (55.8%). Chronic LBP was reported by a number of 150 individuals and the estimated prevalence was equal to 30.9% (150/486). The co-twin cohort consisted of 38 pairs of twins (76 individuals; 20 MZ pairs and 18 DZ pairs). Mean age of the twins discordant for chronic LBP was equal to 43 (sd = 12.5) in MZ twins and to 39.7 (sd = 15.9) in DZ twins (p = 0:31). The female population accounted for 57.9% (n = 44) of this sub-group,

with a highest proportion observed among MZ twins ($p = 0.052$) when compared with DZ twins ($p = 0.01$). The participants' behaviour in relation to the investigated lifestyle determinants according to zygosity is illustrated in Table 3.

<<Figure1>>

<< Table 2 >>

<<Table 3>>

The influence of different groups of PA on the outcome chronic LBP (light activity, recreational activity, and domestic activity) as well as the genetic modulation of this environmental component of lifestyle were demonstrated by the markedly different point estimates calculated for the co-twin cohort (matched for genetics and shared environment) when compared with those estimates based on the twin cohort (no adjust for genetics and shared environment confounding). In addition, the analysis demonstrated that domestic PA were positively associated with the prevalence of chronic LBP (OR 6.59, 95% CI 1.48 to 29.33, $p = 0.013$) when applying the co-twin control analysis (Figure 2).

<<Figure 2>>

The isolated and combined influence of the PA on the occurrence of chronic LBP were not statistically significant either using the total sample of twins or the co-twin cohort. Nevertheless, the results suggest that light PA would be associated with an increased prevalence of chronic LBP in comparison with the relationship of recreational PA and this outcome. Combining of these activities, however, seems to be associated to similar occurrence of the chronic pain in individuals involved only in recreational PA. Domestic PA appears to be associated with an increased prevalence of chronic LBP compared to

recreational PA, a result that confirms the prior analyses. Additionally, the combination of domestic PA with recreational PA, especially in the co-twin control analysis. This result suggest that the engagement in domestic PA, solely or combined with recreational activity, are related to an increased occurrence of chronic LBP when compared with the practice of only recreational activities (Figure 3).

<<Figure 3>>

Discussion

Within any given population, there are multiple potential sources of phenotypic variation, and each of these sources reflects a different underlying risk determinant (Byers, 2008). We have assessed the influence of an environmental determinant, lifestyle behaviour in relation to PA, on a phenotypic expression representing the clinical condition of chronic LBP. Our data depicted that different types of PA presents different influences in the occurrence of chronic LBP whether we apply an analyse design with controlling or not for genetics thus illustrates the importance of the genetic component of chronic LBP. This result is in line with a hypothesis of a non-dominant heritage of the components related to the genetic variance of chronic LBP and with the hypothesis of a genetic and environmental interaction changing the phenotypic expression of the gene variation which influence LBP. Considering epigenetic modifications (variation in gene expression) as a possible mechanism explaining the complex relationship between environmental exposures and

chronic LBP represents a remarkable advance in the comprehension of the aetiology of a largely misunderstood and challenge condition such as LBP. The role of gene modulation in chronic LBP is related to several mechanisms. Among the hypotheses are the control of hyperalgesia and degeneration of the intervertebral disc and nucleus pulposus. Also, the signalling process of chronic pain appears to be involved with polymorphisms of GTP cyclohydrolase gene, which appears to be linked to fear avoidance behaviour (Tegeder and Lotsch, 2009). It is also believed that the presence of chronic pain could influence the genetic modulation of cortical pain interpretation (Vossen et al. , 2010). Furthermore, dysfunctions in the endogenous opioids system (Bruehl et al. , 2002) and psychological factors such as kinesiophobia and the ability to cope with pain and emotionally difficult situations have been associated with chronic LBP (Mehling and Krause, 2005, Pincus et al. , 2002). Another possible mechanism is the gene expression of inflammatory cytokines such as interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor TNF- α (Battie et al. , 2007, Kraychete et al. , 2010, Wang et al. , 2008), a mechanism related to disc degeneration process. This may be a plausible explanation for chronic LBP since the degenerative process is a long term process and thus not isolated related with LBP.

Vigorous PA comprising domestic tasks represents an increased workload and tension on lumbar structures due to movements of repeated bending and twisting and lifting weights for prolonged periods (Heneweer et al. , 2011). This would explain the hypothesis of association between domestic PA and chronic LBP showed in our study. Additionally, interaction between physical workload and genetics enhancing the relationship of this environmental component with

the prevalence of chronic LBP characterise a potentially essential evidence for future investigations regarding population-based health counselling.

Our study has also showed an association between light PA with an increased occurrence of chronic LBP in comparison with the relationship of recreational PA and this outcome. However, we advocate caution when interpreting these results. In fact, recent evidence demonstrates the beneficial effect of engagement in moderate walking in individuals with chronic LBP (Ribaud et al. , 2013). We believe that the questionnaire used to assess walking may be evaluating a broad range of walking habits, from engagement in walking as a physical exercise to routine way to get to or from places (a very common habit among the Australian population). Walking commuters may often carry weight such as backpacks or use inappropriate footwear as sneakers or high heels, known bad actions for spinal health. Therefore, this measurement may be significant susceptible to bias in the following associations estimates.

Nevertheless, there is evidence suggesting that the relationship between PA and chronic LBP follows a U-shaped curve, with extremes of physical intensities associated with increased chances of LBP (Heneweer, Vanhees, 2009).

Therefore, the association of light PA with chronic LBP may be consistent with the intensity of the PA rather than specifically with the physiological effect of walking as PA.

The AUTBACK study was the first one in the LBP field using a web-based approach and a twin design in the Australian population. Moreover, validated questions regarding definitions and recall period for LBP outcomes enables replication and comparability of the data and also minimizes recall bias. The possibility of achieving a satisfactory participation rates, similar to other web-

based surveys in different fields (Basnov et al. , 2009, Nyman et al. , 2011, van den Berg et al. , 2011), has interesting implications for future researches.

Our study aimed to investigate the genetic modulation of lifestyle exposures in the form of physical activities and to further understand the effect of the different dimensions of PA on chronic LBP. Other studies have assessed the contribution of genes and shared environment on LBP and other spinal disorders mostly by demonstrating a genetic component of around 27% to 46% (Ferreira et al. , 2013) accounting for the phenotypic variance of this condition. The influence of PA has also been assessed using the enhanced estimations of the twin study but the effects of lifestyle risk determinants in chronic LBP are still contradictory. Our study is in agreement with others when putting together evidence regarding the genetic determinant of chronic LBP and the association of light and extraneous PA but not recreational PA with chronic LBP. This evidence must be constrained by the hypothesis generator characteristic of our study. Indeed, the cross-sectional design and the limited sample power prevent us of advocating causal relationships and population inferences. Moreover, the self-report nature of our e-survey could have biased the rating and classification of PA because of personal or subjective judgements. Nevertheless, to the best of our knowledge, this was the first study illustrating the influence a lifestyle determinant interacting with genetics on the prevalence of chronic LBP thus postulating an epigenetic effect linked to the underlying relationship of PA with chronic LBP. Validation of the hypotheses identified in this research may provide important support for primary care of chronic LBP and public health policies regarding physical activities.

REFERENCES

- Basnov M, Kongsved SM, Bech P, Hjollund NH. Reliability of short form-36 in an Internet- and a pen-and-paper version. *Inform Health Soc Care*. 2009;34:53-8.
- Battie MC, Videman T, Levalahti E, Gill K, Kaprio J. Heritability of low back pain and the role of disc degeneration. *Pain*. 2007;131:272-80.
- Bauman A, Bellew B, Vita P, Brown WJ, Owen N. Getting Australia active: towards better practice for the promotion of physical activity Australia Government National Public Health Partnership. 2002.
- Bjorck-van Dijken C, Fjellman-Wiklund A, Hildingsson C, Bjorck-van Dijken C, Fjellman-Wiklund A, C. H. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: a population based-study. . *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2008;40:864-9.
- Brown WJ, Trost SG, Bauman A, Mummery K, Owen N. Test-retest reliability of four physical activity measures used in population surveys. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*. 2004;7:205-15.
- Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Ward P, Johnson B. Anger and pain sensitivity in chronic low back pain patients and pain-free controls: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2002;99:223-33.
- Byers D. Components of phenotypic variance. *Nature Education*. 2008;1.
- Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Walker BF, et al. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:95-103.
- Ehrlich GE. Low back pain. *Bull World Health Organ*. 2003;81:671-6.
- El-Metwally A, Mikkelsen M, Stahl M, Macfarlane GJ, Jones GT, Pulkkinen L, et al. Genetic and environmental influences on non-specific low back pain in children: a twin study. *Eur Spine J*. 2008;17:502-8.

Ferreira PH, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples. *Eur J Pain*. 2013;17:957-71.

Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280:147-51.

Hartvigsen J, Nielsen J, Kyvik KO, Fejer R, Vach W, Iachine I, et al. Heritability of spinal pain and consequences of spinal pain: a comprehensive genetic epidemiologic analysis using a population-based sample of 15,328 twins ages 20-71 years. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1343-51.

Heneweer H, Staes F, Aufdemkampe G, van Rijn M, Vanhees L. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. *Eur Spine J*. 2011;20:826-45.

Heneweer H, Vanhees L, Picavet HS. Physical activity and low back pain: a U-shaped relation? *Pain*. 2009;143:21-5.

Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J*. 2003;12:149-65.

Hopper JL, Foley DL, White PA, Pollaers V. Australian Twin Registry: 30 years of progress. *Twin Res Hum Genet*. 2013;16:34-42.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed ed. New York: Wiley; 2000.

Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis and rheumatism*. 2012;DOI:10.1002/art.34347.

Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2010;24:769-81.

Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical

cross-sectional study. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2010;128:259-62.

Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. Pain Physician. 2009;12:E35-70.

Mehling WE, Krause N. Are difficulties perceiving and expressing emotions associated with low-back pain? The relationship between lack of emotional awareness (alexithymia) and 12-month prevalence of low-back pain in 1180 urban public transit operators. J Psychosom Res. 2005;58:73-81.

Nyman T, Mulder M, Iliadou A, Svartengren M, Wiktorin C. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: a study of twins. Spine (Phila Pa 1976). 2011;36:E1469-76.

Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27:E109-20.

Ribaud A, Tavares I, Viollet E, Julia M, Herisson C, Dupeyron A. Which physical activities and sports can be recommended to chronic low back pain patients after rehabilitation? Ann Phys Rehabil Med. 2013;56:576-94.

Tegeder I, Lotsch J. Current evidence for a modulation of low back pain by human genetic variants. J Cell Mol Med. 2009;13:1605-19.

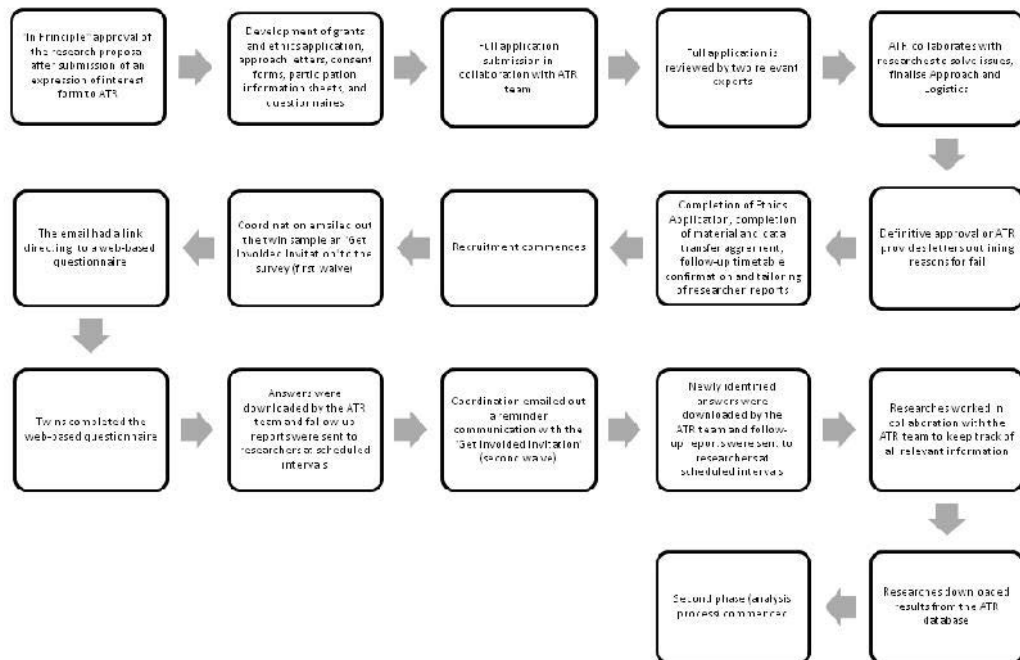
van den Berg MH, Overbeek A, van der Pal HJ, Versluys AB, Bresters D, van Leeuwen FE, et al. Using web-based and paper-based questionnaires for collecting data on fertility issues among female childhood cancer survivors: differences in response characteristics. J Med Internet Res. 2011;13:e76.

Vossen H, Kenis G, Rutten B, van Os J, Hermens H, Lousberg R. The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. PLoS One. 2010;5:e13641.

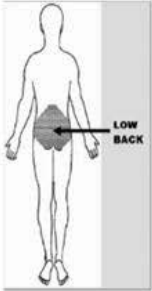
Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study. Clin J Pain. 2008;24:273-8.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Flowchart describing the ATR process



Picture illustrating the electronic version of the survey

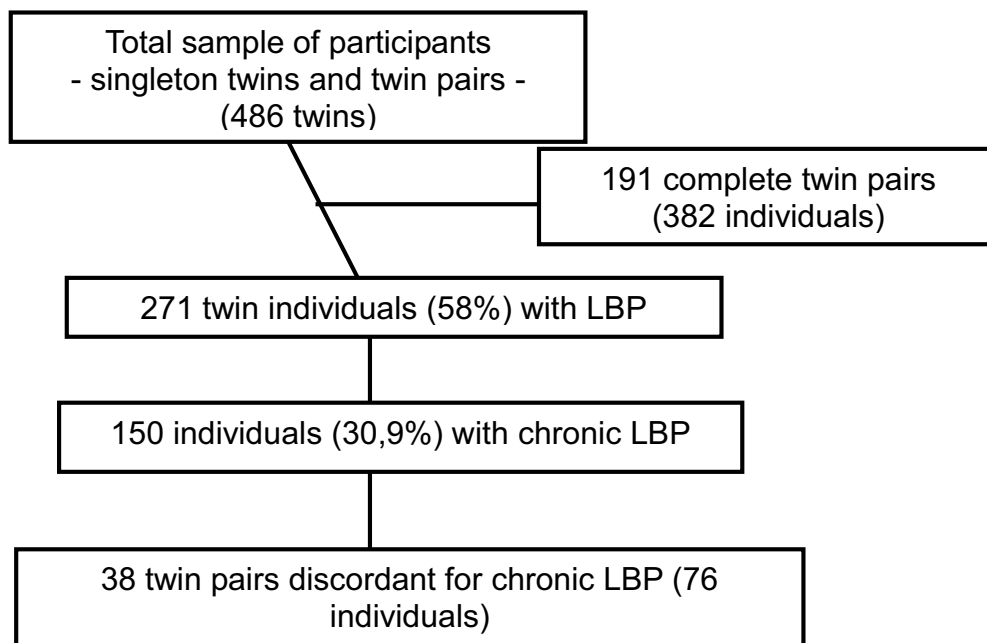
1F In the past 4 weeks, have you had pain in your low back? The 'low back' is the area shown on the diagram below. Please do not report pain from feverish illness or menstruation. IF YOU DID NOT HAVE PAIN IN YOUR LOW BACK YOU CAN SKIP TO QUESTION 1K  ☐ Yes ☐ No 1G If yes, was this pain bad enough to limit your usual activities or change your daily routine for more than one day? ☐ Yes ☐ No 1H If you had low back pain in the past 4 weeks, how long was it since you had a whole month without any low back pain? (Please select only one option). ☐ Less than 3 months ☐ 7 months or more but less than 3 years ☐ 3 months or more but less than 7 months ☐ 3 years and more 1I If you had low back pain in the past 4 weeks, please indicate what was the usual intensity of your pain on a scale of 0 to 10, where 0 means "no pain" and 10 means "the worst pain imaginable"? (Please select one number below). 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Usual pain intensity ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ 1J If you had pain in your low back in the past 4 weeks, how often did you have the pain? ☐ on some days ☐ every day ☐ on most days 1K How much alcohol do you usually drink? (1 drink=1 can of beer, 1 glass of wine or 1 shot of liquor) ☐ 0 drinks per week ☐ 12 to 20 drinks per week ☐ 1 to 5 drinks per week ☐ More than 20 drinks per week ☐ 6 to 11 drinks per week 1L For how long have you been drinking this amount of alcohol? ☐ 0 to 5 years ☐ more than 10 years ☐ 6 to 10 years 1M If you drink, what type of alcohol do you predominantly drink? (no need to answer if you don't drink). ☐ Red wine ☐ White wine ☐ Beer ☐ Liquor	2A In the last week, how many times have you walked continuously, for at least 10 minutes, for recreation, exercise or to get to or from places? ☐ 0 to 1 times ☐ 2 to 5 times ☐ 6 to 10 times ☐ more than 10 times 2B What do you estimate was the total time that you spent walking in this way in the last week? In hours ☐ 0 to 1 hour ☐ 2 to 5 hours ☐ 6 to 10 hours ☐ more than 10 hours 2C In the last week, how many times did you do any vigorous gardening or heavy work around the yard, which made you breathe harder or puff and pant? ☐ 0 to 1 times ☐ 2 to 5 times ☐ 6 to 10 times ☐ more than 10 times 2D What do you estimate was the total time that you spent doing vigorous gardening or heavy work around the yard in the last week? In hours. ☐ 0 to 1 hour ☐ 2 to 5 hours ☐ 6 to 10 hours ☐ more than 10 hours 2E In the last week, how many times did you do any vigorous physical activity which made you breathe harder or puff and pant? (e.g. jogging, cycling, aerobics, competitive tennis). ☐ 0 to 1 times ☐ 2 to 5 times ☐ 6 to 10 times ☐ more than 10 times 2F What do you estimate was the total time that you spent doing this vigorous physical activity in the last week? In hours ☐ 0 to 1 hour ☐ 2 to 5 hours ☐ 6 to 10 hours ☐ more than 10 hours 2G In the last week, how many times did you do any other more moderate physical activities that you have not already mentioned? (e.g. gentle swimming, social tennis, golf). ☐ 0 to 1 times ☐ 2 to 5 times ☐ 6 to 10 times ☐ more than 10 times 2H What do you estimate was the total time that you spent doing these activities in the last week? In hours. ☐ 0 to 1 hour ☐ 2 to 5 hours ☐ 6 to 10 hours ☐ more than 10 hours 2I On average how many hours each day do you spend sitting (including work and leisure time)? ☐ 0 to 5 hours ☐ 5 to 10 hours ☐ more than 10 hours 3A Do you smoke? ☐ no ☐ yes but not every day ☐ yes/daily 3B If no, have you smoked daily before? (no need to answer if you currently smoke) ☐ no ☐ 6 to 10 years ago ☐ yes, but stopped ☐ more than 10 years ago ☐ 0 to 5 years ago 3C If you smoke daily, how much do you smoke? (no need to answer if you don't currently smoke) ☐ 0 to 5 cigarettes ☐ more than 10 cigarettes ☐ 6 to 10 cigarettes 3D For how long have you been smoking this amount? (no need to answer if you don't currently smoke) ☐ 0 to 5 years ☐ 6 to 10 years ☐ more than 10 years Thank you for taking this survey. Your answers will help us to understand more about low back pain in twins.
---	---

TABLES AND FIGURES

Table 1 - Participation rates of twins with email addresses registered by the Australian Twin Registry and invited to participate in the AUTBACK study (Australian Twin Low Back Pain study).

	Printed Questionnaire	Web-based Questionnaire	Total
Population invited	100	788	888
Participants	27	459	486
Participant rates	27.0%	58.2%	54.7%

Figure 1- Flowchart illustrating the composition of each sample subgroup and the prevalence of low back pain and chronic low back pain.



LBP: low back pain

Table 2 - Demographic characteristics and prevalence of low back pain outcomes of the twins participating in the AUTBACK study (Australian Twin Low Back Pain study).

	Twin cohort		
	MZ (n= 261)	DZ (n= 208)	Total (n= 486)
Age (mean±sd)	41.2 (12.0)	38 (12.4)	39.6 (12.3)
Sex (female), n (%)	134 (51.3)	132 (63.4)	272 (56.0)
LBP, n (%)	150 (57.4)	115 (55.3)	271 (58.0)
Chronic LPB, n (%)	87 (58.7)	60 (52.6)	150 (30.9)

	Co-twin cohort		
	MZ (n= 40)	DZ (n= 36)	Total (n= 76)
Age (mean±sd)	43 (12.5)	39.7 (15.9)	41.4 (14.2)
Sex (female), n (%)	28 (70.0)	16 (44.5)	44 (57.9)

LPB: low back pain; MZ: monozygotic twins, DZ: dizygotic twins; n: sample size; sd: standard deviation; %: percentage.

Table 3 - Engagement in physical activities of the twins participating in the AUTBACK study (Australian Twin Low Back Pain study).

Physical Activity	Twin cohort	Co-twin cohort	
	(n=486)	MZ (n= 40)	DZ (n= 36)
Light walking	337 (69.3)	28 (70)	27 (75)
Moderate PA, n (%)	109 (22.4)	8 (20)	10 (27.9)
Vigorous PA, n (%)	249 (51.2)	26 (65)	17 (47.2)
Vigorous gardening or heavy work around the yard, n (%)	135 (27.9)	10 (25)	12 (34.3)

LPB: low back pain; MZ: monozygotic twins, DZ: dizygotic twins; PA: physical activity n: sample size; %: percentage.

Figure 2 - Genetic modulation effect in the association between physical activities with chronic low back pain

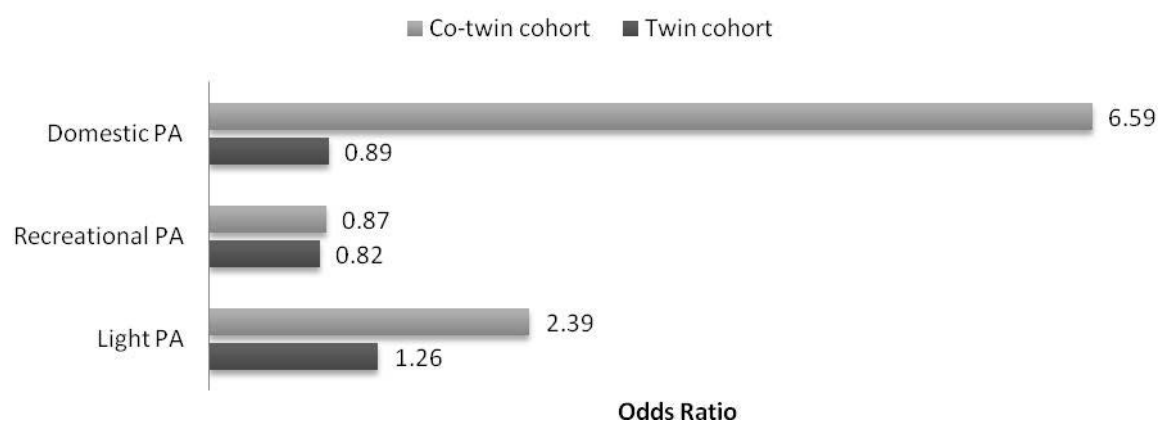


Figure 3 – Effect of the genetic modulation on the combined association of physical activities and chronic low back pain

