

JOÃO PEDRO RIBEIRO MARQUES MARQUÊS

**O Impacto dos Preditores Físicos e Psicológicos da
Ansiedade nas Doenças Neurodegenerativas: Um
modelo preditivo exploratório**

Orientadora: Professora Doutora Carolina Da Motta

Versão Final

Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa

Escola de Psicologia e Ciências da Vida

2º Ciclo em Psicologia Clínica e da Saúde

Lisboa

2022

JOÃO PEDRO RIBEIRO MARQUES MARQUÊS

**O Impacto dos Preditores Físicos e Psicológicos da
Ansiedade nas Doenças Neurodegenerativas: Um
modelo preditivo exploratório**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Psicologia Clínica e da Saúde no dia 18/01/2023, conferido pela Universidade Lusófona Centro Universitário de Lisboa, segundo o Despacho de Nomeação de Júri N°368/2022 a 18 Janeiro 2023 com a seguinte composição.

Presidente: Prof. Doutor Bruno Faustino

Arguente: Profa. Doutora Teresa Carvalho (Instituto Superior Miguel Torga)

Orientadora: Profa. Doutora Carolina da Motta

Universidade Lusófona- Centro Universitário de Lisboa
Escola de Psicologia e Ciências da Vida
Lisboa
2022

Epigrafe

**Quem atinge o seu ideal, ultrapassa-o
precisamente por isso.**

Friedrich Nietzsche

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha professora orientadora Dra. Carolina Da Motta pelo seu apoio e orientação direta nesta dissertação de mestrado. Agradeço à Dra. Teresa Carvalho pelo seu apoio e carisma nas sessões de reunião grupal complementares neste projeto no qual se integra a minha dissertação, e um agradecimento à Dra. Carolina Gomes como “manager” na distribuição e encaminhamento de doentes para avaliação. Agradeço o facto de poder ter feito parte da equipa de investigação do projeto “Trajetórias de Saúde Mental nas Doenças Neurodegenerativas” do ISMT, Hei LAB e CINEIC. Agradeço às minhas colegas de mestrado por algum auxílio. Agradeço nomeadamente às associações que nos disponibilizaram pacientes (APDPK, APELA, SPEM, Casa dos Professores) e aos pacientes que aceitaram e se disponibilizaram a participar neste estudo.

Contudo, tenho a mais pessoas a quem agradecer e que de nenhuma forma são menos importantes e merecem uma grande atenção e reconhecimento. São pessoas que lidam comigo (quase) todos os dias, que me ajudaram, aturaram-me, e geriram a possibilidade de eu poder presenciar as aulas do meu Mestrado e licenciatura, dias de estatuto trabalhador-estudante, mesmo quando a minha ausência no emprego pudesse ser sentida ou me auxiliaram com um quarto, um sofá incluindo “comes e bebes”.

Agradeço ao Vítor Ribeiro, Céu Relvas, Inácia Vaz, Rolanda Macedo, Hermínio Nunes, Etelvina Pádua como meus superiores hierárquicos e funcionais no meu local de trabalho. Agradeço ao Vítor Serra por ter partilhado o seu conhecimento aventureiro comigo. Agradeço ao Nuno Dias Pereira pelas conversas e apoio que me deu desde o início da licenciatura até ao final do mestrado. Agradeço à Gabriela por muito também, com um lugar no meu coração. Agradeço aos meus colegas de trabalho pela sua disponibilidade e apoio tanto laboral como didático, em que a partilha de conhecimentos criou a reciprocidade manifestada diariamente. Agradeço aos outros profissionais de saúde que também me apoiaram, desde conversas, explicações, atenção e preenchimento dos questionários. Agradeço aos meus outros professores académicos o seu apoio. Agradeço à minha família e ciclo de amigos mais próximos. Obrigado!

Resumo

As Doenças Neurodegenerativas (DN) são doenças crónicas que envolvem sintomatologia física e psicológica, como a ansiedade. A ansiedade pode ser desencadeada pela sintomatologia associada às DN como a dor neuropática, fadiga e incapacidade e processos psicológicos como a fusão cognitiva, evitamento experiencial e vida comprometida conforme o modelo conceptual da ACT (*Acceptance and Commitment Therapy*). Este estudo de carácter exploratório transversal, pretendeu explorar o impacto de potenciais preditores da ansiedade sendo estes sintomas físicos e processos psicológicos numa amostra de doentes com DN, através de um modelo de regressão linear múltipla (RLM). Foi administrado um protocolo de questionários de autorresposta a duas amostras independentes: 93 doentes com o diagnóstico de DN e 198 indivíduos da população geral sem DN, sem outras doenças neurológicas associadas. Observou-se, no grupo clínico resultados significativamente mais elevados nas pontuações dos sintomas físicos, evitamento experiencial, vida comprometida e sintomatologia ansiosa comparativamente ao grupo não clínico. No modelo da RLM, a fusão cognitiva, dor neuropática, incapacidade e vida comprometida demonstraram ser preditores explicativos de 46% de variância da ansiedade nas pessoas com DN, o que se reveste de elevada pertinência para a investigação e intervenção junto destes doentes.

Palavras-chave: *Ansiedade; Doenças Neurodegenerativas; Terapia de Aceitação e Compromisso; Fusão Cognitiva; Evitamento Experiencial*

Abstract

Neurodegenerative Diseases (NDs) are chronic diseases that involve physical and psychological symptoms, such as anxiety. Anxiety can be triggered by symptoms associated with ND, such as neuropathic pain, fatigue, and disability, and psychological processes such as cognitive fusion, experiential avoidance, and living, according to the Acceptance and Commitment Therapy (ACT) conceptual model. This cross-sectional exploratory study aims to explore the impact of potential predictors of anxiety, such as physical symptoms and psychological processes) in a sample of patients with ND, through a multiple linear regression model (MLR). The protocol of self-report questionnaires was administered to two independent samples: 9 patients diagnosed with ND and 198 participants from the general population without ND, or other associated neurological disorders. In the clinical group, significantly higher scores were observed in physical symptoms, experiential avoidance, engaged living, and anxiety symptoms in comparison to the non-clinical group. In the MLR model, cognitive fusion, neuropathic pain, disability and life commitment have emerged as significant predictors of 46% of anxiety variance in people with DN, which is of high relevance for the investigation and intervention aimed at these patients.

Keywords: *Anxiety; Neurodegenerative Diseases; Acceptance and Commitment Therapy; Cognitive Fusion; Experiential Avoidance*

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

%= Percentagem

ACT= Acceptance and Commitment Therapy

AAQII= Questionário de Evitamento Experiencial

CFQ= Questionário Fusão Cognitiva

DP= Desvio Padrão

DN= Doença Neurodegenerativa

DASS= Escala de sintomas depressivos, Ansiedade e stress

EM= Esclerose Múltipla

ELA= Esclerose Lateral Amiotrófica

ELS9= *Engaged living Scale 9* = Questionário avaliação de Vida Comprometida

EVAF= Escala Analógica Visual Fadiga

PDQ= Escala analógica da Dor

M= Média

Máx= Valor máximo

Md= Mediana

Min= Valor mínimo

WHODAS(World Health Organization Disability Assessment Schedule)= Questionário avaliação de incapacidade

Índice

Introdução	10
Os sintomas e fatores físicos e a sua relação com a Ansiedade nas DN	11
Dor Neuropática	11
Fadiga	12
Incapacidade geral	13
Ansiedade e processos de Regulação Emocional.....	14
A Ansiedade como fator de risco nas Doenças Neurodegenerativas	16
Método	18
Participantes	18
Procedimentos.....	18
Procedimentos Analíticos	19
Instrumentos	20
Resultados.....	23
Caraterísticas Sociodemográficas da amostra.....	23
Características de diagnóstico do grupo clínico com DN	24
Análises comparativas dos grupos clínico com DN e da população geral sem DN face aos sintomas de ansiedade e aos seus potenciais preditores	25
Correlação entre as variáveis em estudo no grupo clínico com DN	26
Discussão	29
Referências.....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1. Caraterísticas Sociodemográficas das amostras.....	24
Tabela 2. Características de diagnóstico da amostra clínica	24
Tabela 3. Análises comparativas dos grupos clínicos com DN e da população geral sem DN face aos sintomas de ansiedade e aos seus potenciais preditores.....	25
Tabela 4. Correlações entre as variáveis em estudo no grupo clínico com DN	26
Tabela 5. Modelo preditivo multivariado dos sintomas físicos e psicológicos no grupo clínico com DN	28

Introdução

As Doenças Neurodegenerativas (DN) são doenças crónicas que normalmente desenvolvem paralelamente ao envelhecimento da população, que afetam múltiplas áreas do cérebro e manifestam-se através de défices motores, de memória, da cognição e mudanças autonómicas (Cummings et al., 2018). Algumas destas doenças são a Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer.

A Esclerose Múltipla é uma doença crónica autoimune, inflamatória degenerativa do sistema nervoso central e mais de 85% dos doentes sofrem recaídas devido à problemática neurológica, em que recuperam parcialmente, entre vários dias ou semanas (Howard et al., 2016; Inojosa et al., 2019). Estima-se uma prevalência mundial entre 2.2 e 2.8 milhões de pessoas com Esclerose Múltipla aumentando cerca de 88% entre 1990 e 2016 (Feigin et al., 2019; Walton et al., 2020). Em Portugal estima-se uma prevalência de 8.367 pessoas afetadas por Esclerose Múltipla em 2016 (Wallin et al., 2019) e o SNS reporta cerca de 8.000 doentes com Esclerose Múltipla (SNS,2020). Para além da sintomatologia normativa, na Esclerose Múltipla prevalecem diversas comorbilidades como a ansiedade, diabetes, doença da tireoide, doença cardiovascular, doença inflamatória do intestino e oncológica, o que pode aumentar o progresso da incapacidade, desafio e complexidade, atraso no diagnóstico e a terapêutica relativa à doença (Magyari & Sorensen, 2020; Ostolaza et al., 2021).

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma patologia hereditária em 15% dos casos (Turner et al., 2017), sendo que esta afeta os neurónios motores superior e inferior ao incapacitar a comunicação do sistema neuromuscular (Santos, 2021; Turner et al., 2017), e manifesta-se através da disfagia e deglutição, fraqueza nos membros, paralisia progressiva, insuficiência respiratória, perda de peso, câibras e fasciculações na ausência de fraqueza de muscular, labilidade emocional e disfunção cognitiva (Carvalho et al., 2017; Dharmadasa, et al., 2020; Huynh et al., 2016; Santos, 2021; Shefner et al., 2020). A mortalidade nestes pacientes geralmente ocorre entre 3 a 5 anos após o início da doença, enquanto que 20% dos pacientes vivem mais de 5 anos e apenas 10% viverão mais de 10 anos, sendo a principal causa de mortalidade a insuficiência respiratória (Burke et al., 2019, De Marchi et al., 2019). A sua prevalência nos EUA e na Europa é de 3-5/100.000 habitantes com um número de 29.208 casos e estima-se um aumento para 35.024 para o ano 2040 (Arthur et al, 2016) . Em Portugal cerca de 10/100.000 habitantes (Conde et al, 2019) A ansiedade é um dos sintomas mais comuns apresentados por estes doentes, o que por sua vez exacerba a progressão da doença através de alterações neurobiológicas (Benbrika et al., 2021; Beswick et al., 2021; De Marchi et al., 2019;

Grabler et al., 2018; Heidari et al., 2021; McHutchison et al., 2020; Siciliano et al., 2019; Wang et al., 2021).

A Doença de Parkinson é uma DN progressiva que afeta a função motora e cognitiva, sendo os principais sintomas tremor, rigidez, bradiquenesia/aquinesia e instabilidade postural (Balestrino & Schapira, 2020). A sua prevalência duplicou nos últimos 25 anos apesar de ser difícil de calcular devido a aumentar com o envelhecimento da população e em 2019 estima-se que a Doença de Parkinson resultou em 5,8 milhões de anos de incapacidade-ajustada, com um aumento de 81% desde 2000 e causou 329,000 mortes com um aumento de 100% (WHO,2022). Outros autores estimam que a prevalência de Doença de Parkinson poderá aumentar de 6.9 milhões em 2015 para 14.2 milhões em 2040 (Dorsey & Elbaz et al, 2007; Dorsey et al, 2018). Em território Português, cerca de 180 pessoas por 100.000 têm diagnóstico de Doença de Parkinson (Ferreira et al, 2017) A ansiedade é um sintoma tipicamente associado, uma vez que estes doentes tendem a apresentar comportamentos de evitamento face às atividades diárias, frequentemente decorrente devido à catastrofização do medo de cair que, por sua vez, pode gerar um ciclo vicioso psicossomático (Buono et al., 2021; Jones et al., 2021; Landers et al., 2021).

A Doença de Alzheimer é a DN e tipo de demência mais comum, causada pela destruição de neurónios através da acumulação progressiva do fragmento de proteína beta-amilóide e fios de proteína tau, manifesta-se inicialmente com sintomatologia cognitiva (falhas de memória, linguagem, resolução de problemas) e incapacidade cognitiva, imobilidade e morte na fase mais severa (Alzheimer's Association, 2018). A ansiedade é apontada como um fator preditor de risco para o avanço da Doença de Alzheimer (Becker et al., 2018; SantaBárbara et al., 2019).

Os sintomas e fatores físicos e a sua relação com a Ansiedade nas DN

Dor Neuropática

A dor neuropática é um sintoma crónico do sistema nervoso somatosensorial, com impacto biopsicossocial, que afeta severamente o bem-estar e qualidade de vida dos doentes (Binder & Baron, 2016; Zillox, 2017). Os doentes que sofrem de dor neuropática possuem grau de incapacidade significativo e dor moderada ou severa durante vários anos (Seccia et al., 2020). Os mecanismos patofisiológicos na dor neuropática são ativados central e

periféricamente ao serem mecanicamente-comprimidos, traumáticos, metabólicos, endógenos, exógenos, neurotóxicos, virais, inflamatórios e de causas vasculares (Noriko & Masahiro, 2017). A dor crónica distingue-se por os seguintes sintomas: Queimadura, picadas, choques elétricos que podem ser ativados por estimulação tátil, pode estar localizada ou ramificar por outras áreas do corpo e durante o seu diagnóstico deve-se determinar a presença de comorbilidades, sintomas associados e casos indicados para reabilitação (Acevedo et al., 2009; Bernetti et al., 2021; Noriko & Masahiro., 2017). É um sintoma amplamente observado nos quadros de doenças neurodegenerativas, estando associada à Esclerose Múltipla (Duffy et al., 2018; Rivel et al., 2021; Solaro et al., 2018; Uzunköprü et al., 2021), Esclerose Lateral Amiotrófica (Chiò, Mora & Lauria, 2017; Hurtwitz, et al., 2021; Mehta et al., 2021; Wigand et al., 2021), Doença de Parkinson (Adewusi et al., 2018; Marques & Brefer-Courbon, 2021; Taghizadeh et al., 2020), à Doença de Alzheimer (Cao et al., 2019; Van Kooten et al., 2016), entre outras, ao estar intimamente associada a fatores psicológicos como a perceção e ansiedade (Bernetti et al., 2021).

Fadiga

A fadiga é definida como uma sensação extrema de diminuição da capacidade de atividade física ou mental, devido a um desequilíbrio na disponibilidade, utilização ou restauração de recursos (Aaronson et al., 1999) e contribui para a irritabilidade e impacto negativo na motivação, atenção, memória e declínio na função social e física (Menting et al., 2018; Ream & Richardson, 1996) sendo atribuída a doenças específicas, psicológicas, ou fatores cognitivos (Goedendorp et al., 2014) e percecionada pelo indivíduo ou cuidador que interfere nas atividades desejadas (*Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines*, 1998). O cansaço é uma consequência da fadiga, sendo a fadiga um sintoma comum nas pessoas mais velhas (Torossian & Jacelon., 2021; van Seben et al., 2019)

A fadiga está associada à disfunção autónoma de vários órgãos e a sintomas de incapacidade (Hao et al., 2021), correlaciona-se com ansiedade e psicossomatização e marcadores inflamatórios periféricos (Cao et al., 2021; Herlofson et al., 2018; Ongre et al., 2021; Siciliano et al., 2018; Summers, 2018). Assim, a fadiga é também um fator de risco para as DN associada ao cansaço provocado por situações da atividade de vida diária e doença, ansiedade e aumento da proteína beta-amilóide (Torossian & Jacelon, 2021).

A fadiga aumenta a incapacidade ao afetar a motricidade e performance cognitiva, tendendo a aumentar progressivamente durante o dia, desenvolvendo-se espontaneamente e

podendo ser ativada física ou mentalmente na Esclerose Múltipla (Kalb et al., 2019; Manjaly et al., 2019; Palotai & Guttmann, 2020).

Na Doença de Parkinson a fadiga está relacionada com a perturbações de sono, sobreaquecimento corporal influenciado pelo ambiente e esforço físico, e geralmente os doentes adotam estratégias como a prática de exercício, descansar e repousar para minimizar os efeitos dos sintomas da fadiga associados às atividades diárias e emoções, apesar da relação complexa entre o exercício físico, que pode ora aumentar, ora diminuir a fadiga (Lin et al., 2021).

Na Esclerose Lateral Amiotrófica a fadiga é um sintoma comum que associado à fraqueza e atrofia muscular juntamente com a ansiedade (Gibbons., et al 2018; Sandstedt et al, 2018) e doentes com Esclerose Lateral Amiotrófica apresentam sintomas de fadiga e de ansiedade mais elevados em comparação com os grupos de controlo, associados à disfuncionalidade diária, severidade da doença, dispneia e impacto negativo da qualidade de vida (Alencar et al., 2021; An et al., 2022; Choudhury et al., 2021).

Pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer e com défice cognitivo moderado apresentam valores mais elevados de fadiga, juntamente com sintomatologia ansiosa, agitação e preocupação relacionada com a sua doença (Bennett et al., 2021; Kukla, et al., 2021).

Incapacidade geral

A incapacidade é uma experiência que se estende num continuum de ausência de incapacidade a total incapacidade, e é definida pela capacidade das pessoas realizarem tarefas quotidianas, performance atual, barreiras e facilitadores do ambiente na experiência e condições de saúde (Cieza et al., 2018). Nestas DN a incapacidade física e psicológica encontra-se frequentemente presente, sendo esta também uma condição da idade avançada de muitos pacientes (Mao & Zhang, 2021; Virgilio et al., 2021).

A incapacidade na Doença de Parkinson surge frequentemente através da ansiedade e disfunção motora que provoca o medo de cair através da instabilidade e congelamento postural (Hinkle & Pontone, 2021; Kuhlman et al., 2019; Silva-Batista et al., 2020). Estas últimas podem provocar quedas, que por sua vez aumentam a dependência e incapacidade nas atividades e tarefas quotidianas, requerendo de reabilitação motora (Hinkle & Pontone, 2021; Kuhlman et al., 2019; Silva-Batista et al., 2020). Consequentemente, a independência, confiança e equilíbrio nas atividades quotidianas promovidas na reabilitação diminuem a

incapacidade dos doentes o que pode, por sua vez, reduzir a sua ansiedade (Zeigelboim et al., 2021).

Os episódios agudos de recaída-remissiva da Esclerose Múltipla e Esclerose Lateral Amiotrófica manifestam-se através da sintomatologia física que progride a incapacidade, podendo esta última acentuar a ansiedade do doente ao ameaçar a perspetiva de incapacidade atual e futura, com impacto na rotina sociofamiliar, medo de perder a autonomia e comunicação social, controlo do corpo e independência, despedimento laboral, e por último, a ameaça de morte (Baka et al., 2021; Benbrika et al., 2019; Hunter et al., 2021; Khatibi et al., 2020; Leite, et al., 2021; Yuan et al., 2021).

Devido à incapacidade cognitiva observada nos doentes com Doença de Alzheimer, é difícil afirmar que a Incapacidade seja preditor da ansiedade (Barak et al., 2020; SantaBárbara et al., 2020). Todas estas DN partilham de semelhanças a nível de sintomatologia, apesar de apresentarem especificidades neurofisiológicas e neuroanatômicas (Haselkorn et al., 2005; Heinonen et al., 2020; Inojosa et al., 2019; Lotfifar., 2021; Ostolaza et al., 2021; Stevic, 2020).

Ansiedade e processos Regulação Emocional

O modelo cognitivo de Beck (Clark & Beck., 2011) postula que a ansiedade resulta do significado de ameaça ou perigo atribuído através do processamento de pensamentos automáticos negativos, do desenvolvimento de crenças e esquemas mal adaptativos que exprimem e aumentam o significado de vulnerabilidade. Este enquadramento conceptual, contribuiu para a investigação realizada mais recentemente no contexto das terapias cognitivo comportamentais de 3ª geração, nas quais se inclui a Terapia de Aceitação e Compromisso (*Acceptance and Commitment Therapy*, ou ACT) e da *Relational Frame Theory* (Hayes et al, 2001).

É salientada a pertinência de diversas variáveis nos processos de regulação emocional associados à gestão da ansiedade, o que se reveste grande pertinência no âmbito das DN. As variáveis Fusão Cognitiva, Evitamento Experiencial e Vida Comprometida, sendo construtos da abordagem teórica da Terapia de Aceitação e Compromisso de Hayes estão associados à (In)flexibilidade Psicológica e gestão da ansiedade (Hayes et al., 2009).

A (In)Flexibilidade Psicológica em que o modelo da ACT se baseia, está relacionada com a Fusão cognitiva e com o Evitamento Experiencial, processos estes que potenciam a não

aceitação da condição médica e pode provocar sintomatologia psicopatológica (Hayes, 2004; Hayes et al., 2012).

A Fusão Cognitiva refere-se à tendência do indivíduo de se enredar no conteúdo literal dos próprios pensamentos e crenças, que são avaliados como sendo a realidade (Hayes et al., 2006). Este processo torna-se pertinente no âmbito das doenças crónicas e neurodegenerativas, na medida em que o enredamento em pensamentos negativos sobre os sintomas manifestos da doença, como a dor, fadiga e incapacidade pode acarretar uma redução significativa no seu bem-estar geral, físico e psicológico (Barrera-Caballero et al., 2021; Carvalho et al. 2019; Guzmán et al., 2021; Lotfifar et al., 2021; Mendes & Carvalho, 2021; Rodrigues & Carvalho, 2021; Trindade et al., 2018).

Adicionalmente, o Evitamento Experiencial é um fenómeno que ocorre quando o indivíduo é incapaz de manter contacto com as experiências privadas relacionadas com a doença (sensações do corpo, emoções, pensamentos, memórias e predisposição comportamental) e cria estratégias para evitar os eventos situacionais e contextuais que o afetam (Hayes, 2004). No contexto das doenças neurodegenerativas, pode-se manifestar através do coping com a sintomatologia física e sintomatologia psicológica, por exemplo, quando os doentes evitam situações desafiantes que lhes podem causar dor, vergonha e ansiedade ao afetar negativamente a sua qualidade de vida e funcionamento (Buono et al., 2021; Coutinho et al., 2021; Haahr et al., 2021; Jones et al., 2021; Lander et al., 2021; Mendes et al., 2020; Nourouzi et al., 2021).

Processos como a Fusão Cognitiva e do Evitamento Experiencial podem impossibilitar o paciente de contactar com o momento presente e deixar-se enredar pelo conteúdo emocional dos seus próprios pensamentos (Hayes, 2006; Hayes et al., 2012). Estes pensamentos são usados como razões para várias ações, em que a razão atrai a pessoa a “fechar-se dentro de si” como uma estratégia mal adaptativa de regulação emocional, o que por sua vez aumenta a fusão cognitiva e o evitamento experiencial. (Hayes, 2006; Hayes et al., 2012). No estudo de Cookson (2016), a fusão cognitiva por si explicou a variância única de sintomas ansiosos numa amostra de estudantes e atuou em conjunto com o evitamento experiencial numa amostra clínica (Cookson et al., 2016). Num, outro estudo de Cookson (2020) foi demonstrada a relação bidirecional entre fusão cognitiva e evitamento experiencial, em que a fusão cognitiva apresentou relação preditiva mais explicativa na amostra clínica e potencia o evitamento experiencial (Cookson et al., 2020).

Os Valores definem-se como qualidades ativas inerentes ao comportamento e podem ser resumidos a significados e objetivos concretos, como atividades de compromisso nas atividades de vida (*Engaged Living*, ou vida comprometida), alcançados através do processo comportamental de aceitação e do compromisso ativo para a gestão da doença, o que faz com que o paciente se liberte e opte pela valorização de si próprio nas escolhas do que é relevante para a sua vida, ao criar a Vida Comprometida (Hayes, 2004). A existência de significados, propósitos, *hobbies* e tomada de decisão nas escolhas face à sua vida ou morte tem efeito moderador na regulação emocional face à doença (Cox, 2021; Keisari et al., 2021; Regan et al., 2019). O modelo terapêutico da ACT tem demonstrado eficácia em patologias como a Esclerose múltipla (Giavonneti et al., 2020), perturbações de ansiedade (Cookson et al., 2020), na regulação emocional e equilíbrio em doentes com doença de Parkinson (Ghielen et al., 2017) e também utilizado em cuidadores de familiares com doença de Alzheimer (Fauth et al., 2021), incluindo a nível *online* em fase pandémica (Contreras et al., 2021) ao desenvolver no paciente uma maior flexibilidade psicológica (Hayes, 2004; Hayes et al., 2012).

A Ansiedade como fator de risco nas Doenças Neurodegenerativas

A literatura descreve a relação entre sintomas físicos e sintomas psicológicos através de modelos bidirecionais, que envolvem a comunicação entre o sistema nervoso central e os nervos periféricos mecanicamente (Jones et al., 2021). Nas doenças crónicas e neurodegenerativas, a ansiedade poderá resultar das variáveis físicas (dor, incapacidade e fadiga) e das variáveis psicológicas (fusão cognitiva, evitamento experiencial e vida comprometida), sentes estes preditores de risco que provocam declínio cognitivo na memória, funcionamento executivo e evitamento de situações que influenciam negativamente o comportamento ativo de aceitação dos sintomas associados à doença no doente (Coutinho et al., 2021; Becker et al., 2018; Gulpers et al., 2019; Haahr et al., 2021; Hayes et al., 2006; Nourouzi et al., 2021; SantaBárbara et al., 2019).

Na doença de Parkinson torna-se importante a gestão da ansiedade para prevenir que a sintomatologia física da doença exacerba e provoque quedas, e/ou acentuem o declínio cognitivo (Buono et al., 2021; Jones et al., 2021; Kathri et al., 2020; Kanel et al., 2021; Landers et al., 2021).

A severidade da ansiedade em doentes com Esclerose Múltipla está associada à hipervigilância sensorial e evitamento face à sintomatologia física, reconhecimento de ameaças ambientais devido à sua incapacidade, medo da recaída e que diminui a sua qualidade de vida,

à ansiedade de morte e medo do futuro (Hunter et al, 2021; Khatibi et al., 2020; Lotfifar et al., 2021; Stern et al., 2020). Finalmente, um dos principais sintomas associados à ansiedade na Esclerose Lateral Amiotrófica é a dispneia (dificuldade respiratória), também relacionada com a fadiga e ansiedade face a morte (Grabler et al., 2018; Shimizu et al., 2021; Young et al., 2021).

As situações específicas face às DN foram relatadas anteriormente, contudo, existe a ainda similaridade de sintomas e situações contextuais nestas DN, como receber o diagnóstico, sintomas de dor, incapacidade e fadiga, alterações neurobiológicas, ansiedade e declínio cognitivo que poderão desenvolver ou exacerbar a fusão cognitiva e provocar evitamento experiencial (Alencar et al., 2021; Delpont et al., 2019; Grabler., 2018; Grunewald et al, 2018; Hinkle et al., 2021 ; Hunter et al., 2020; Ostolaza et al, 2017; Virgilio et al, 2021).

Acresce-se que as populações de doentes com DN foram amplamente afetadas pela pandemia Covid-19, durante e pós as medidas de contigência e confinamento social, onde o impacto observado se manifestou em recaídas acentuadas nos sintomas físicos, diminuição no número de admissões hospitalares e interrupção de tratamentos, aumento de ansiedade, perda de atividades diárias, apoios e contacto sociofamiliar (Broen et al., 2018; Brooks et al., 2021; El Haj et al., 2020; Hu et al., 2021; Montanaro et al., 2021; Scherbaum et al., 2021; Stonajov et al., 2020).

Atualmente, apesar do conhecimento clínico destas doenças neurodegenerativas, da sua sintomatologia características e da sua associação à sintomatologia ansiosa, existe ainda uma escassez de estudos sobre a temática das DN e da forma como as variáveis físicas e variáveis psicológicas da teoria da ACT constituem preditores da ansiedade.

A investigação realizada em Portugal sobre preditores físicos e psicológicos no âmbito das DN anteriormente, apenas se inseriu em doentes com Esclerose Múltipla (Carvalho et al, 2019; Coutinho et al, 2021; Mendes & Carvalho, 2020; Nunes & Carvalho, 2021).

O presente estudo tem como objetivo avaliar e compreender a relação entre as variáveis de sintomatologia física e variáveis psicológicas como preditores de ansiedade, em amostras de doentes com doenças neurodegenerativas como a Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Parkinson. Assim, ao caracterizar a amostra clínica de doentes com DN (EM, ELA e doença de Parkinson), este estudo de modelos preditivos de sintomatologia torna-se relevante para a saúde mental destes doentes e poderá permitir abrir caminho para novos conhecimentos científicos, orientar a intervenção para novos potenciais alvos

terapêuticos relevantes para a prevenção do agravamento de sintomatologia física e psicológica, e para promoção da saúde na gestão das DN.

Método

Participantes

O presente estudo envolveu a recolha de dados junto de duas amostras de conveniência:

Uma amostra clínica, tendo como critérios de inclusão a idade compreendida entre 18 e 80 anos e a existência de diagnóstico de DN (e.g. Esclerose Múltipla, Esclerose Amiotrófica lateral, Doença de Parkinson), e como critério de exclusão a existência de declínio cognitivo e o diagnóstico de outra doença neurológica; e

uma amostra da população geral, tendo como critério de inclusão a idade compreendida entre 18 e os 80 anos e tendo como critérios de exclusão a existência de declínio cognitivo avaliado previamente ou a existência de diagnóstico de doença neurológica.

Procedimentos

Este estudo de desenho transversal inseriu-se num projeto de investigação mais alargado com o título “Trajetórias da saúde mental nas Doenças Neurodegenerativas”. Foram obtidas num primeiro momento as autorizações para que o protocolo de instrumentos pudesse ser utilizado no âmbito do projeto supracitado e posteriormente foi obtido um parecer favorável da Comissão de Ética e Deontologia em Investigação Científica (CEDIC) da Escola de Psicologia e Ciências da Vida da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias para a prossecução do projeto onde este estudo se inseriu. Este estudo respeita a Declaração de Helsínquia (World Medical Association, 2013) e cumpre os procedimentos éticos da *American Psychological Association* (2018) e da Ordem dos Psicólogos Portugueses (OPP). Foi ainda solicitada a colaboração de várias associações e instituições de doentes com DN, sendo estas a Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (APDPK), Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla (SPEM), Associação Portuguesa de Esclerose Lateral Amiotrófica (APELA) e a Casa Dos Professores para mediar o processo de recrutamento de participantes para a amostra clínica.

Os participantes do grupo da população geral (sem DN) foram recrutados através de contactos próximos dos investigadores, tendo sido avaliada com o objetivo de comparação dos resultados das variáveis em análise. Todos os participantes foram informados sobre a natureza voluntária e confidencial da sua participação, objetivos da investigação, a ausência de custos ou vantagens financeiras e a possibilidade de desistência. Os participantes foram avaliados através do protocolo de avaliação, administrado após obtenção do consentimento informado, entre os meses de Fevereiro e Maio de 2022. Este protocolo foi respondido presencialmente ou, remotamente, via online ou telefónica com duração máxima de 2 horas na população clínica e duração aproximada de 1 hora na população geral. Nas administrações mais prolongadas, a administração do protocolo de questionários foi dividida em 2 ou mais sessões para contornar efeitos da fadiga do participante.

Procedimentos Analíticos

As análises estatísticas foram realizadas com o software *IBM Statistics Package for the Social Sciences* (SPSS; v. 25 for Microsoft Windows, IBM Inc. Armonk, NY). Foi verificada a consistência interna dos instrumentos de avaliação através dos valores alfa de Cronbach (α). Valores de $\alpha \geq .70$ são indicação de medidas com consistência interna adequada (Marôco.,2018). Foram ainda realizadas as estatísticas descritivas, nomeadamente a análise da média, mediana, desvios-padrão e valores máximos e mínimos das variáveis em estudo. Para as variáveis categóricas foram calculadas frequências e percentagens. A significância estatística para os testes interferenciais foi definida por valores p (p values) $\leq .05$. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado e do teste de Fisher no exame das diferenças entre grupos e nas variáveis categóricas e o teste t de Student para amostras independentes para estimar as diferenças das médias dos grupos no caso das variáveis contínuas. Foram verificados os pressupostos específicos das análises estatísticas, como a da normalidade e homogeneidade das variâncias. Foi garantida a normalidade de distribuição das variáveis com base nos valores de assimetria ($Sk < |3|$) e achatamento $< |10|$, sugeridos por Kline (2011). A magnitude do efeito das referidas diferenças para as tabelas de contingência superiores a 2 x 2 avaliou-se com o teste V Cramér. A magnitude do efeito (relativa à magnitude da diferença das médias) foi calculada através do cálculo d de Cohen (d) em que o valor de referência $d=0.2$ indica magnitude pequena, $d=0.5$ magnitude moderada e $d=0.8$ magnitude grande dos efeitos (Cohen, 1988).

Foram analisados os coeficientes de correlação produto-momento de Pearson para estimar a associação entre as variáveis contínuas e executadas análises de regressão linear simples.

Por forma a considerar todas as variáveis independentes individualmente para o processo de seleção dos potenciais preditores a entrar no modelo de regressão linear múltipla (RLM) no grupo das DN. Relativamente ao Modelo da RLM, os pressupostos da análise foram verificados face à totalidade dos modelos testados, nomeadamente os pressupostos da linearidade dos modelos e da distribuição normal, homogeneidade, independência de resíduos e ausência de multicolinearidade entre as variáveis predictoras. Verificou-se a normalidade da distribuição dos resíduos do normal *probability plot* e com base no valor do teste Kolmogorov-Smirnov. Foi confirmada a homogeneidade dos resíduos pela análise gráfica dos resíduos do teste DurbinWatson. O pressuposto da ausência de multicolinearidade foi verificado através dos valores de *variance inflation factor* ($VIF \leq 5$, tolerância próxima de 1, e existência de correlações entre as variáveis de $r > .70$. Foi avaliada a presença de *outliers* através da estatística dos resíduos estudentizados ($p \leq .05$). Na construção do modelo da RLM, foram criados dois blocos de variáveis (Bloco 1- Fadiga, Incapacidade, Dor Neuropática; Bloco 2- Fusão Cognitiva, Evitamento Experiencial e Vida Comprometida) que entraram no modelo de acordo com o método *enter*. Um estudo de cálculo amostral foi realizado à priori através do G*POWER (Faul et al., 2009), indicando a necessidade de uma amostra de $N \geq 98$ participantes para serem realizados os testes estatísticos pretendidos com elevado poder estatístico ($1-\beta = .80$) e sensibilidade para detetar efeitos de magnitude média ($f^2 = .15$; Cohen, 1988). Os tamanhos de efeitos são fundamentais para a interpretação de resultados empíricos além da significância estatística, ao permitir uma melhor compreensão das diferenças atuais dos preditores.

Instrumentos

Questionário Sociodemográfico e clínico (Carvalho & da Motta, 2022). – ficha de caracterização desenvolvida para efeitos de recolha de dados sociodemográficos e clínicos do presente estudo.

Teste de Diminuição Cognitiva/6TT (Brooke & Bullock, 1999; versão portuguesa de Apóstolo et al., 2018) – Questionário composto por 6 perguntas que avalia o comprometimento

cognitivo dos pacientes nos domínios da orientação, atenção, raciocínio e memória curto prazo. Para aferir a existência de declínio cognitivo no presente estudo, utilizou-se o ponto de corte de 8 pontos, por corresponder ao ponto ótimo comum para amostras globais e com menor literacia da validação da população portuguesa (Apóstolo et al, 2018)

Pain Detect Questionnaire (PDQ- Freynhagen et al., 2006; versão Portuguesa de Mapi Research Institute, 2007) – É um questionário autopreenchimento para avaliar a dor neuropática e é constituído por 4 blocos de questões. O primeiro bloco consiste em 3 itens (Intensidade da dor no momento, intensidade máxima de dor nas últimas 4 semanas; intensidade média de dor nas últimas 4 semanas) respondidos numa escala de tipo Likert de 11 pontos, que varia entre “Nenhuma dor” (0) e “Máxima dor” (10). O segundo bloco é constituído por um item no qual os participantes assinalam a opção que melhor descreve a evolução dentre 4 padrões possíveis. O terceiro bloco demonstra um mapa sensorial de uma figura humana em que é pedido ao paciente que sinalize a zona de dor e faça uma seta diretiva à zona da irradiação de dor, se existir. O quarto bloco possui 7 itens, em formato de resposta de likert de 6 pontos, como âncoras nos seus extremos “nenhuma” (0) a “muito forte” (5). Este bloco possui itens sobre sensações anómalas ou dolorosas (queimadura, formigueiro, picadas, alodínia, crises de dor, temperatura provoca dor, dormência e dores provocadas por leve pressão. A escala original possui uma consistência interna de $\alpha = 0.83$ (Freyhagen et al., 2006). A versão portuguesa ao ter sido validada noutro estudo demonstra valor alfa de Cronbach $\alpha = ,81$ (PDQ Total) $\alpha = ,83$ (7 itens de Likert Santos, 2017). Para a realização deste estudo utilizou-se o item 2 referente à dor média sentida nas últimas 4 semanas.

Questionário de avaliação de Incapacidade World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS-12; Kutlay et al., 2009; Versão portuguesa de Silva et al., 2013) – O WHODAS é um instrumento de autorresposta que se propõe a medir a incapacidade geral percecionada em 6 domínios: Cognição, Mobilidade, Autocuidado, Relações Interpessoais, Atividades de Vida Diária e Participação na vida Comunitária. O instrumento tem 12 itens, respondidos numa escala de 5 pontos (1 = Nenhuma; 5= Extremamente ou não consegue fazer). A versão original e a versão portuguesa de 12 itens apresentam respetivamente valores de consistência interna de $\alpha = .83$ e de $\alpha = .86$ (Kutlay et al., 2009; Silva et al., 2013). Neste estudo este questionário apresentou boa consistência interna, quer no grupo clínico $\alpha = .86$, quer no grupo da população geral $\alpha = .84$

Escala Visual Analógica Da Fadiga (EVAF; Carvalho, 2018) – É uma escala de medida unidimensional para avaliar a severidade e intensidade da fadiga. Possui 3 itens independentes com o objetivo de medir a intensidade subjetiva da fadiga no presente momento de avaliação, a intensidade mais forte nas últimas 4 semanas e a intensidade média nas últimas 4 semanas. As pontuações dos itens situam-se entre os 0-10 pontos (0= Ausência de Fadiga; 10= Máximo de Fadiga). Pontuações mais elevadas são indicadores de maior severidade e intensidade de fadiga. Neste, estudo foi utilizado o terceiro da escala correspondendo à intensidade média de fadiga sentida durante as últimas 4 semanas.

Questionário de Aceitação e Compromisso/Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II; 22onde t al., 2011; versão Portuguesa de Pinto-Gouveia et al., 2012) – É um questionário de autorrelato de 7 itens para avaliação da inflexibilidade psicológica através do evitamento experiencial. Possui 7 itens apresentados através de uma escala de tipo Likert de 7 pontos (1 = nunca verdadeiro; 7 = sempre verdadeiro). A pontuação total é calculada pela soma dos itens que significa maior evitamento experiencial. A versão original possui uma consistência interna de $\alpha = ,88$ (22onde t al., 2011). A versão portuguesa apresenta consistência interna de $\alpha = ,90$ (Pinto Gouveia, Gregório, Dinis, & Xavier, 2012). Neste estudo foi obtido um valor $\alpha = .91$ no grupo clínico e $\alpha = .92$. no grupo população geral.

Cognitive Fusion Questionnaire (CFQ; Gillanders et al., 2014; Pinto-Gouveia et al., 2020) – O CFQ avalia a fusão cognitiva e é constituído por 7 itens de autorresposta com 7 opções de resposta (1= Nunca verdadeiro; 7= Sempre verdadeiro) A pontuação total resulta da soma de todos os itens, em que as maiores pontuações traduzem níveis mais elevados de fusão cognitiva. Na versão original a CFQ apresenta boa consistência interna em cinco amostras diferentes, com alfas de *Cronbach* variando entre $\alpha = .88$ e $\alpha = .93$ (Gillanders et al., 2014). Na versão portuguesa apresenta $\alpha = .90$ (Pinto-Gouveia, 2020). Neste estudo foi obtido um valor $\alpha = .90$ no grupo clínico e de $\alpha = .89$ no grupo da população geral.

Escala de Depressão, Ansiedade e Stresse (DASS- 21; Lovibond & Lovibond, 1995; versão Portuguesa de Pais-Ribeiro et al., 2004) – É uma escala de autorrelato de 21 itens distribuídos em 3 dimensões para medir os sintomas de depressão, ansiedade e stress. Os sintomas emocionais negativos são avaliados através de itens numa escala de 4 opções (0= Não se

aplicou a mim; 3= Aplicou-se a mim a maior parte das vezes). A pontuação final resulta da soma dos itens de cada escala. Quanto mais elevada a pontuação, mais sintomas experienciados de cada subescala. A versão portuguesa apresenta boa consistência interna, nomeadamente a subescala de depressão apresenta valor $\alpha = .85$, a subescala de ansiedade $\alpha = .74$ e a escala de stress $\alpha = .82$. (Pais-Ribeiro et al, 2004). Neste estudo, foi apenas utilizada a subescala de ansiedade, que apresentou valores de $\alpha = .73$ em ambos os grupos.

Questionário de avaliação de Vida Comprometida (ELS- *Engagement Living Scale* Trompeter et al, 2013; ELS9 versão portuguesa Trindade et al, 2016).

O questionário original foi desenvolvido por Trompeter (2013) para medir o nível do processo de envolvimento na vida e na construção de “valores” de acordo com a abordagem da Terapia Aceitação e Compromisso. A escala original do questionário é constituída por 16 itens organizados em uma escala de Likert de 5 pontos (1: discordo totalmente; 5: concordo totalmente) compreendidos em duas subescalas (Viver Valorizado e Realização de Vida). A versão original de 16 itens possui valores de consistência interna de α total = .90. A versão portuguesa reduzida ELS9 (Trindade et al, 2016) apresenta alfas de Cronbach de $\alpha = 0.88$ na escala total e $\alpha = 0.76$ e $\alpha = 0.89$ nas subescalas Valued Living (VL) e Life Fulfillment (LF). Neste estudo foi obtido o valor $\alpha = .85$ no grupo clínico e $\alpha = .85$ no grupo da população geral para a pontuação total da escala.

Resultados

Caraterísticas Sociodemográficas da amostra

Na Tabela 1 apresentam-se as características sociodemográficas dos grupos com DN e da população geral sem DN ($n = 93$ e $n = 198$, respectivamente). A caracterização sociodemográfica entre o grupo da população clínica com DN e o grupo da população geral revelou que o grupo clínico é na maioria do sexo feminino ($n = 52$), com uma média de idade de 56 anos, ensino secundário completo ($n = 13$). Quanto à sua situação profissional, o grupo clínico apresenta valores superiores de reforma por invalidez ($n = 29$) em comparação com o grupo da população geral sem DN ($n = 4$). Verifica-se nesta tabela, não existirem diferenças significativas relativas à idade, sexo, estado civil. sendo os doentes com ELA o número mais elevado de reformados por invalidez, seguindo depois a doença de Parkinson e a EM.

Tabela 1

Caraterísticas Sociodemográficas das amostras

Variável	Grupo Clínico com DN (N=93)					Grupo da População Geral sem DN (N=198)							
	M	DP	Md	Min	Máx	M	DP	Md	Min	Max	T	p	d
Idade (anos)	56	14.39	57.00	26	81	52.69	11.64	53.00	20	85.00	-1.93	.055	-.262
Escolaridade	12.58	4.36	12.00	4	22	12.5	4.84	12	3	25	-.128	.898	.016
	n				%	n				%			
Sexo:													
Masculino	41				44.1	68				34.3			
Feminino	52				55.9	130				65.7			
Estado Civil													
Solteiro	18				19.4	34				17.2			
Casado/União de facto	52				55,9	122				61.6			
Separado/Divorciado	16				17,2	28				14.1			
Viúvo	7				7,5	14				7.1			
Situação Profissional:													
Estudante	0				0	4				2.0			
Ativo	32				34,4	159				80.3			
Desempregado	7				7.5	6				3.0			
Reformado	25				26.9	25				12.6			
Reforma definitiva por invalidez	29				31,2	4				2.0			

Nota: DN= Doença Neurodegenerativa; M=média; DP = desvio-padrão; Md = mediana; Mín = valor mínimo; Máx= valor máximo

Características de diagnóstico do grupo clínico com DN

Verifica-se na tabela 2 que o grupo clínico recebeu o diagnóstico de DN em idade adulta (M=48 anos; DP= 16.69) e tempo de duração de doença de 7 anos (M=7 anos; DP= 8 anos). a amostra é maioritariamente constituída por doentes com Doença de Parkinson (31%), seguidamente de ELA (32%) e EM (7%). Este grupo clínico apresenta ter reforma por invalidez (n=29) em consequência à sua DN, sendo na sua maioria doentes com ELA (44.8%).

Tabela 2

Características de diagnóstico da amostra clínica (N=93)

Variável	M	DP	Md	Min	Máx
Idade do paciente quando recebeu o diagnóstico	48.40	16.696	51.00	14	76
Tempo de doença em anos	7.33	7.653	5.00	0	42

N

%

Diagnóstico		
Esclerose Múltipla	27	29.0
ELA	30	32.3
Parkinson	36	38.7
Reforma por Invalidez	29	29.0
Esclerose Múltipla	6	20.7
ELA	13	44.8
Parkinson	9	31.0
Outras	1	3.4

Nota: DN = Doença Neurodegenerativa; M = média; DP = desvio-padrão; Md = mediana; Mín = valor mínimo; Máx = valor máximo.

Análises comparativas dos grupos clínico com DN e da população geral sem DN face aos sintomas de ansiedade e aos seus potenciais preditores

A Tabela 3 apresenta a estatística descritiva entre o grupo clínico com DN e o grupo da população geral sem DN, ao serem comparadas face aos sintomas de ansiedade e potenciais preditores da ansiedade. O grupo clínico com DN apresenta valores de dor neuropática superiores ($M = 3.49$; $DP = 2.81$; $t_{(285)} = -4.09$; $p < .001$) face aos valores de dor neuropática do grupo da população geral ($M=1.88$; $DP=2.46$; $t_{(285)}= -5.20$; $p < .001$), valores superiores de fadiga ($M = 5.27$; $DP = 2.81$; $t_{(285)} = -4.92$; $p < .001$) face à população geral ($M = 3.78$; $DP = 2.39$; $t_{(285)}= -4.92$; $p < .001$), valores superiores de incapacidade ($M = 28.91$; $DP = 10.59$; $t_{(285)} = -8.70$; $p < .001$) face à população geral ($M = 18.59$; $DP = 5.84$; $t_{(285)} = -8.70$; $p < .001$), valores de evitamento experiencial superiores ($M = 16.47$; $DP = 9.497$; $t_{(285)} = -2.30$; $p < .023$) face à população geral ($M = 13.83$; $DP = 7.64$; $t_{(285)} = -2.30$; $p < .023$), e valores de ansiedade superiores ($M= 4.02$; $DP= 3.56$; $t_{(285)}= -5.20$; $p < .001$) face à população geral ($M= 1.88$; $DP= 2.46$; $t_{(285)}= -5.20$; $p < .001$). O grupo clínico com DN apresenta valores inferiores de vida comprometida ($M=33.34$; $DP=6.18$; $t_{(285)}=2.78$; $p < .006$) face à população geral ($M= 35.42$; $DP= 4.98$; $t_{(285)}= 2.78$; $p < .006$). A variável fusão cognitiva não apresentou diferenças significativas no grupo clínico com DN ($M= 21.02$; $DP= 9.54$; $t_{(285)}= -1.45$; $p < .148$) face ao grupo da população geral ($M= 19.40$; $DP= 8.36$; $t_{(285)}= -1.45$; $p < .148$).

Tabela 3

Análises comparativas dos grupos clínicos com DN e da população geral sem DN face aos sintomas de ansiedade e aos seus potenciais preditores

Grupo Clínico com DN (N=89)	Grupo População Geral (N=198)
-----------------------------	-------------------------------

Variável	<i>M</i>	<i>DP</i>	<i>Md</i>	<i>Min</i>	<i>Máx</i>	<i>M</i>	<i>DP</i>	<i>Md</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
Dor neuropática (PD-Q)	3.49	2.81	3.00	.00	9.00	2,12	2.34	1.50	0.00	10.0	-4.09	<.001	-.549
Fadiga (EVASF)	5.27	2.40	5.00	0	10	3.78	2.39	4.00	0	10	-4.92	<.001	-.876
Incapacidade (Whodas)	28.91	10.59	27.00	12	51	18.59	5.84	17.00	12	38	-8.70	<.001	-1.34
Fusão Cognitiva (CFQ)	21.02	9.54	20.00	7	45	19.40	8.36	17.00	7	44	-1.45	.148	-.185
Evitamento Experiencial (AAQII)	16.47	9.497	14.00	7	45	13.83	7.64	11.00	7	43	-2.30	.023	-.318
Vida Comprometida (ELS9)	33.34	6.18	33.00	18.00	45.00	35.42	4.98	36.00	20.00	45.00	2.78	.006	.386
Ansiedade (DASS-Total Ansiedade)	4.02	3.56	3.00	0	18	1.88	2.46	1.00	0	16	-5.20	<.001	-.748

Nota: DN = Doença Neurodegenerativa; M = média; DP = desvio-padrão; Md = mediana; Mín = valor mínimo; Máx = valor máximo; t = Teste-t de Student; p = significância estatística; d = d de Cohen; PD-Q= Pain Detect Questionnaire; EVAF = Escala Visual Analógica da Fadiga; WHODAS = World Health Organization Disability Assessment Schedule; CFQ= Cognitive Fusion Questionnaire; AAQ-II = Acceptance and Action Questionnaire- II; DASS-21 = Depression, Anxiety and Stress Scales-21; ELS9= Engaging in Living Scale

Correlação entre as variáveis em estudo no grupo clínico com DN

A tabela 4 apresenta correlações não significativas ($p \leq .05$) com a variável tempo de doença, escolaridade e idade. As variáveis que apresentaram valores significativos moderados foram selecionadas para o modelo RLM, como sendo potencialmente preditoras de ansiedade, como a dor neuropática, fadiga, incapacidade, fusão cognitiva, evitamento experiencial e vida comprometida. Todas as variáveis possuem relação positiva com a ansiedade menos a variável vida comprometida, a qual tem relação negativa.

Tabela 4.

Correlações entre as variáveis em estudo no grupo clínico com DN (N=93)

Variável	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Idade										
2. Escolaridade										
3. tempo de doença (anos)										

4. Dor neuropática (PDQ)	.06	-.29	-.11						
5. Fadiga (EVAF)	-.12	-.16	-.10	.48**					
6. Incapacidade (WHODAS)	-.01	-.26*	-.18	.35**	.40**				
7. Evitamento Experiencial (AAQII)	-.36**	.06	-.11	.15	.19	.11			
8. Fusão Cognitiva (CFQ)	-.30**	-.04	-.17	.08	.16	.09	.79*		
9. Vida Comprometida (ELS9)	.07	.09	.14	-.20	-.34**	-.48**	-.38**	-.34**	
10. Ansiedade (DASS-21)	.05	-.19	-.18	.44**	.40**	.46**	.39*	.50**	-.44**

Nota: DN = Doença Neurodegenerativa; PD-Q= *Pain Detect Questionnaire*; EVAF = *Escala Visual Analógica da Fadiga*; WHODAS = *World Health Organization Disability Assessment Schedule*; CFQ= *Cognitive Fusion Questionnaire*; AAQ-II = *Acceptance and Action; Questionnaire- II*; DASS-21 = *Depression, Anxiety and Stress Scales-21*; ELS9= *Engaging in Living Scale*

Modelos preditivos univariados dos sintomas de ansiedade no grupo clínico com DN

De modo a prosseguir com a seleção de variáveis a integrar o modelo preditivo multivariado, através da análise de regressão linear simples (RLS) calculou-se individualmente o poder preditivo das variáveis que apresentaram correlações estatisticamente significativas com a ansiedade, sendo que todas as RLS foram estatisticamente significativas. Assim, o modelo univariado da dor neuropática explica 17.8% da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.178$; $\beta=.432$; $p<.001$); a fadiga explica 14.9 % da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.149$; $\beta=.398$, $p<.001$); o evitamento experiencial explica 13.9% da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.139$; $\beta=.385$; $p<.001$); a fusão cognitiva explica 19.7% da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.197$; $\beta=.453$; $p<.001$); a Incapacidade explica 19.3% da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.193$; $\beta=.449$; $p<.001$); e a Vida Comprometida ELS9 explica 18.1% da variância da ansiedade ($R^2_{\text{ajustado}}=.181$; $\beta=-.436$; $p<.001$) dos sintomas de ansiedade no grupo clínico.

Modelo preditivo multivariado dos sintomas físicos e psicológicos no grupo clínico com DN

Nos cálculos do modelo preditivo RLM foram selecionadas todas as variáveis predictoras, exceto a variável Evitamento Experiencial a qual foi retirada devido a ter apresentado multicolinearidade com a Vida Comprometida. Foram também retirados seis *outliers*. As variáveis predictoras foram organizadas no modelo em dois blocos: O primeiro

bloco foi constituído pelas variáveis associadas aos de sintomas físicos como a Fadiga, Incapacidade e Dor neuropática, e o segundo bloco incluiu as variáveis psicológicas como a Fusão cognitiva e a Vida Comprometida segundo o método enter.

O modelo final ajustado da RLM demonstra que as variáveis dor neuropática ($\beta=.34$; $p<.001$), Incapacidade ($\beta=.29$; $p=.005$), Vida Comprometida ($\beta=.24$; $p=.016$) e Fusão Cognitiva ($\beta=.23$; $p=.009$) são preditores significativos, por ordem de magnitude, e explicam cerca de 46% da variância nos sintomas de ansiedade. A análise post hoc que toca a introdução do segundo bloco de variáveis modelo (*Fixed model, R^2 increase*) deste modelo de RLM para um alfa de $(\alpha) = .05$ e uma amostra de 83 participantes revelou uma magnitude do efeito pequena, $f^2= 0.13$ e poder estatístico de 0.83.

Tabela 5

Modelo preditivo multivariado dos sintomas físicos e psicológicos no grupo clínico com DN (N=83)

Preditores	R	R ² Ajustado	B	P
Bloco 1	.61	.37		
Fadiga (EVAF)			.052	.616
Incapacidade (WHODAS)			.40	<.001
Dor Neuropática (PDQ)			.32	.003
Preditores	R	R ² Ajustado	B	P
Bloco 2	.70	.46		
Fadiga (EVAF)			-.007	.942
Incapacidade (WHODAS)			.29	.005
Dor neuropática (PDQ)			.34	<.001
Fusão cognitiva CFQ)			.23	.009
Vida Comprometida (ELS9)			.24	.016

Nota. DN= Doença Neurodegenerativa; PD-Q= Pain Detect Questionnaire; EVAF = Escala Visual Analógica da Fadiga; WHODAS = World Health Organization Disability Assessment Schedule; CFQ= Cognitive Fusion

Questionnaire; AAQ-II = Acceptance and Action Questionnaire- II; DASS-21 = Depression, Anxiety and Stress Scales-21; ELS9= Engaging in Living Scale

Discussão

Conforme salientado anteriormente, os estudos realizados a usar modelos de preditores de psicopatologia nas doenças neurodegenerativas, ao explorar processos psicológicos relevantes para o modelo teórico da inflexibilidade psicológica da ACT de Hayes (Hayes et al, 2006; Hayes et al, 2012) são escassos. Assim, considerando-se que a investigação desenvolvida em Portugal tem se focado nos modelos de preditores de variáveis físicas e psicológicas exclusivamente na EM, que apesar de possuir sintomas físicos e sintomas psicológicos similares à ELA e Doença de Parkinson, possui também sintomatologia, patofisiologia e mecanismos neuroanatômicos diferentes (Haselkorn et al, 2005; Heinonen et al, 2020; Inojosa et al, 2019; Lotfifar et al, 2021; Ostolaza et al, 2021; Stevic, 2020). Torna-se pertinente expandir esta linha de investigação para englobar outras doenças neurodegenerativas, como a ELA e a Doença de Parkinson (Carvalho et al, 2019; Coutinho et al, 2021; Mendes & Carvalho, 2020; Nunes & Carvalho, 2021). Deste modo, o presente estudo teve como objetivo principal estudar um modelo preditivo da ansiedade através de variáveis de sintomas físicos característicos das DN, nomeadamente a dor neuropática, fadiga e incapacidade, e variáveis psicológicas como a fusão cognitiva, evitamento experiencial e vida comprometida, em doentes com DN. foram inicialmente comparados os sintomas físicos e psicológicos entre o grupo clínico com DN e o grupo da população geral, em que se verificaram, conforme esperado, valores médios significativamente mais elevados de dor neuropática, fadiga, incapacidade, evitamento experiencial e de ansiedade no grupo clínico com DN e valores médios significativamente mais baixos nas pontuações da vida comprometida relativamente ao grupo sem DN. No que concerne às variáveis de sintomas físicos, o maior endosso de dor neuropática é congruente com estudos anteriores efetuados em amostras específicas de doentes, como doentes diagnosticados com Doença de Parkinson (Adewusi et al., 2018; Marques & Brefer-Courbon, 2021; Taghizadeh et al., 2020), com Esclerose Múltipla (Duffy et al., 2018; Rivel et al., 2021; Solaro et al., 2018; Uzunköprü et al., 2021) e na Esclerose Amiotrófica Lateral (Chiò et al., 2017; Delpont et al., 2019; Hurtwitz et al., 2021; Wigand et al., 2021).

Do mesmo modo, o maior endosso da fadiga comparativamente ao grupo população geral sem DN também é congruente com os estudos anteriores como na Doença de Parkinson (Herlofson et al., 2018; Lin et al., 2021; Ongre et al., 2021; Silva-Batista et al., 2020), Esclerose

Múltipla (Cocco & Fadda, 2022; Nunes & Carvalho, 2021; Mendes & Carvalho, 2020) e na Esclerose Lateral Amiotrófica (Mahoney et al., 2021; Young et al., 2021).

Finalmente a incapacidade também apresentou resultados superiores no grupo clínico com DN em comparação com o grupo da população geral ,o que também é congruente com evidências empíricas obtidas na Doença de Parkinson (Hinkle & Pontone, 2021; Ou et al., 2021; Santos Garcia et al., 2021), na Esclerose Múltipla (Baka et al., 2021; Carnero Contentti et al., 2021; Potter et al., 2021; Inosoja et al., 2019; Virgilio et al., 2021) e na Esclerose Amiotrófica Lateral (Alencar et al., 2021; Benbrika et al., 2019; Harmaier et al., 2022; Paganoni et al., 2017; Yuan et al., 2021).

No entanto, relativamente aos processos psicológicos, a fusão cognitiva, não apresentou diferenças significativas contrariamente aos resultados obtidos em estudos anteriores (Carvalho et al., 2019; Ecjia et al., 2022; Guzmán et al., 2021; Lotfifar et al., 2021; Mendes & Carvalho, 2021; Rodrigues & Carvalho, 2021; Trindade et al., 2018), ao passo que o evitamento experiencial, apresentou resultados superiores e estatisticamente significativos no grupo clínico comparativamente ao grupo da população geral sem DN , sendo estes últimos resultados suportados por investigação prévia (Buono et al., 2021; Coutinho & Carvalho., 2021; Haahr et al., 2021; Jones et al., 2021; Landers et al., 2021, Mendes & Carvalho., 2020; Nourouzi et al., 2021).

A variável vida comprometida, por sua vez, apresentou pontuações inferiores e estatisticamente significativos no grupo clínico em relação com o grupo da população geral, o que poderá ser parcialmente explicado pela dificuldade de aceitação do seu diagnóstico, ou dificuldade de comprometerem-se nas atividades de vida diária, ou dificuldade em desenvolverem valores e estratégias que moderem o impacto da sua condição médica e perceção de vida futura (Cox, 2021; Hartmaier et al., 2022; Hayes et al., 2006; Hayes et al., 2012; Hunter et al., 2021; Keisari et al., 2021; Regan et al., 2019; Trindade et al., 2016).

Os resultados na variável ansiedade foram superiores no grupo clínico em relação ao grupo da população geral sem DN e foram estatisticamente significativos , sendo resultados corroborados pelos estudos anteriores na Doença de Parkinson (Becker et al., 2018; Buono et al., 2021; Broen et al., 2018; Ghielen et al., 2017; Jones et al., 2021; Khatri et al., 2020; Montanaro et al., 2020; Summers, 2018), Esclerose Múltipla (Hunter et al., 2021; Jones et al., 2018; Mendes & Carvalho, 2020; Nunes & Carvalho, 2021; Stern et al., 2021) e Esclerose Lateral Amiotrófica (Benbrika et al., 2021; Beswick et al., 2021; Grabler et al., 2018; Siciliano et al., 2019; Wang et al., 2021).

A ansiedade é apresentada como um factor de risco nas DN através do sofrimento psicológico que esta provoca e influencia a evolução demencial, e explicada através dos preditores físicos e variáveis psicológicas (Barack et al., 2020; Beker et al., 2018; Broen et al., 2018; Cai et al., 2021; Gulpers et al., 2019; Grabler et al., 2018; Lotfifar et al., 2021).

Assim, a sintomatologia ansiosa resultante nesta população pode estar associada quer às variáveis inerentes à sua condição (DN), quer a processos psicológicos que preveem o maior endosso deste tipo de sintomatologia.

Os resultados obtidos na RLM demonstraram que a fusão cognitiva, dor neuropática, incapacidade e vida comprometida são preditores significativos e explicaram cerca de 46% da variância da ansiedade sentidas por estes doentes.

A entrada de processos de regulação emocional podem, ser explicados através do modelo de inflexibilidade psicológica da ACT (Hayes et al., 2006) e do modelo cognitivo da linguagem *Relational Frame Theory* (Hayes et al., 2001; Montoya et al., 2017). É possível que a presença níveis mais elevados de fusão cognitiva e sintomatologia da própria doença, como a dor neuropática e a incapacidade, provoquem sofrimento psicológico como a ansiedade, ao dificultar o envolvimento comprometido e ativo nas atividades de vida valorizadas, bem como a fusão cognitiva pode prejudicar o contacto com o momento e a adequada leitura da realidade presente, possivelmente resultando no aumento do recurso de estratégias como o evitamento experiencial e, consequentemente, aumentando a inflexibilidade psicológica nos doentes (Hayes et al., 2006, 2012; Pinto Gouveia et al., 2012; Trindade et al., 2016). De salientar que o valor de beta negativo obtido no modelo para a vida comprometida sugere que esta variável possa agir como um fator de proteção face a sintomatologia ansiosa endossada por pessoas com DN.

Este estudo tem como limitações o facto da amostra não ser representativa da população clínica, o que impossibilita a generalização dos resultados. O uso de instrumentos de autorresposta por parte dos participantes e algumas dificuldades destes pode ter influenciado os resultados, sendo uma limitação específica do presente estudo a multicolinearidade observada entre o AAQ-II e o CFQ. Tal se poderá dever a um viés apontado por alguns autores, cujas críticas salientam problemas de confiabilidade e validade discriminante, ao possivelmente avaliar construtos associados à afetividade negativa e sintomatologia ansiosa em detrimento do evitamento experiencial (Bonde et al., 2012; Gámez et al., 2011; Wolgast, 2014). Finalmente, aponta-se como potencial limitação a influência da situação mundial das políticas de confinamento social face à pandemia COVID-19 desde o ano 2020 no agravamento

dos sintomas destes pacientes e nas pontuações obtidas nas escalas em estudo (Broen et al., 2018; Brooks et al., 2021; El Haj et al., 2020; Hu et al., 2021; Montanaro et al., 2021; Scherbaum et al., 2021; Stonajov et al., 2020).

Estudos futuros podem explorar com amostras clínicas de maiores dimensões de forma a aprofundar a relação preditora entre sintomatologia física e sintomatologia ansiosa através do modelo da ACT, em amostras de doentes com DN específicas e recorrendo a um design longitudinal. Estes estudos podem ainda permitir o conhecimento de mecanismos e relações específicas para a determinação da sintomatologia ansiosa endossada por estes doentes, bem como o grau de impacto dos diferentes processos psicológicos de regulação emocional que não foram alvo de análise estudo, bem como possibilitar o desenvolvimento de intervenções psicológicas mais ajustadas para cada tipo de doentes e pessoas em risco de desenvolver DN.

Este estudo visou colmatar a escassez de investigação na temática das doenças neurodegenerativas e sintomas de ansiedade na abordagem teórica da (Hayes et al., 2006; Hayes et al, 2009) e permite criar a hipótese de que a variável vida comprometida pode ser prejudicada pelos sintomas de incapacidade e sofrimento associados às DN, salientando a necessidade de construir significados positivos face a si próprios e o desenvolvimento de ações comprometidas ou alinhadas com os valores nestas DN, e como a fusão cognitiva pode ser um fator de risco e a vida um comprometida um fator de proteção da ansiedade nas DN (Hunter et al., 2021; Yuan et al, 2021).

Deste modo, é prioritária a intervenção psicológica na regulação da ansiedade e desenvolvimento de compromisso ativo, flexibilidade psicológica e resiliência nas populações de doentes com DN. Algumas estratégias da ACT orientadas para processos específicos, como a desfusão podem ser usadas para criar maior flexibilidade psicológica e reduzir o evitamento experiencial provocado pela fusão cognitiva (Cookson et al., 2020., Hayes et al, 2006; & Hayes et al, 2009; Assaz et al, 2018; & Assaz et al, 2021), e para prevenir a evolução de declínio cognitivo e evolução demencial provocada pela ansiedade em pessoas com ou em risco de desenvolver DN (Barack et al., 2020; Becker et al., 2018; Cai et al., 2021; Gulpers et al., 2019; Kohler, 2019).

Referências

- Aaronson, L. S., Teel, C. S., Cassmeyer, V., Neuberger, G. B., Pallikkathayil, L., Pierce, J., ... & Wingate, A. (1999). Defining and measuring fatigue. *Image: the journal of nursing scholarship*, 31(1), 45-50. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1999.tb00420.x>
- Acevedo, J. C., Amaya, A., Casasola, O. D. L., Chinchilla, N., Giorgis, M. D., Flórez, S., Genis, M. Á., Gómez-Barrios, J. V., Hernández, J. J., Ibarra, E., Moreno, C., Orrillo, E., Pasternak, D., Romero, S., Vallejo, M., Velasco, M., & Villalobos, A. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: of a group of Latin American experts. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 23(3), 261-281. <https://doi.org/10.1080/15360280903098572>
- Adewusi, J. K., Hadjivassiliou, M., Vinagre-Aragón, A., O'Connor, K. R., Khan, A., Grünewald, R. A., & Zis, P. (2018). Peripheral neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease: Prevalence and quality of life; a case controlled study. *Journal of the neurological sciences*, 392, 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.06.022>
- Alencar, M. A., Silva, I. M. M. D., Hilário, S. M., Rangel, M. F. D. A., Abdo, J. S., Araújo, C. M. D., & Souza, L. C. D. (2021). Quality of life, disability, and clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80, 255-261. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2021-0201>
- Alzheimer's Association. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- An, R., Li, C., Li, X., Wu, Y., He, X., Ai, S., ... & He, C. (2022). Fatigue in Chinese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Associated Factors and Impact on Quality of Life. *Frontiers in Neurology*, 13, 806577-806577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.806577>
- Arthur, K., Calvo, A., Price, T., Geiger, J., Chió, A., & Traynor, B. (2016). Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nature Communications*, 7, 12408. <https://doi.org/10.1038/ncomms12408>

- Assaz, D. A., Roche, B., Kanter, J. W., & Oshiro, C. K. B. (2018). Cognitive defusion in acceptance and commitment therapy: What are the basic processes of change? *The Psychological Record*, 68, 405–418. <https://doi.org/10.1007/s40732-017-0254-z>
- Assaz, D. A. (2019). Desfusão cognitiva na terapia de aceitação e compromisso (ACT): O processo de mudança clínica. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo. <https://doi.org/10.11606/t.47.2020.tde-24122021-113814>
- Baka, C., Chatira, K., Karademas, E. C., & Kafetsios, K. G. (2021). Patients' Perspective on the Psychological Impact of Multiple Sclerosis on Their Life. *Illness, Crisis & Loss*, 10541373211006883. <https://doi.org/10.1177/10541373211006883>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2019). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Barak, Y., Barson, D., Davie, G., Glue, P., & Paleacu, D. (2020). Internalize at your peril: internalizing disorders as risk factors for dementia—cohort study. *GeroScience*, 43(1), 253-261. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00285-y>
- Barrera-Caballero, S., Romero-Moreno, R., del Sequeros Pedroso-Chaparro, M., Olmos, R., Vara-García, C., Gallego-Alberto, L., ... & Losada-Baltar, A. (2021). Stress, cognitive fusion and comorbid depressive and anxiety symptomatology in dementia caregivers. *Psychology and Aging*, 36(5), 667.
- Becker, E., Rios, C. L. O., Lahmann, C., Ruecker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 213(5), 654-660. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>
- Beiske, A. G., Svensson, E., Sandanger, I., Czujko, B., Pedersen, E. D., Aarseth, J. H., & Myhr, K. M. (2008). Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 15(3), 239–245. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02041.x>
- Benbrika, S., Doidy, F., Carluer, L., Mondou, A., Pélerin, A., Eustache, F., Viader, F., & Desgranges, B. (2021). Longitudinal Study of Cognitive and Emotional Alterations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical and Imaging Data. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.620198>

- Bennett, C. G., Fox, H., McLain, M., & Medina-Pacheco, C. (2021). Impacts of dance on agitation and anxiety among persons living with dementia: An integrative review. *Geriatric Nursing*, 42(1), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.07.016>
- Bernetti, A., Agostini, F., de Sire, A., Mangone, M., Tognolo, L., Di Cesare, A., Ruiu, P., Paulocci, T., Invernizzi, M., & Paoloni, M. (2021). Neuropathic pain and rehabilitation: a systematic review of international guidelines. *Diagnostics*, 11(1), 74. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010074>
- Beswick, E., Park, E., Wong, C., Mehta, A. R., Dakin, R., Chandran, S., ... & Pal, S. (2021). A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*, 268(12), 4510-4521. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10203-z>
- Binder, A., & Baron, R. (2016). The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(37), 616. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0616>
- Bond, F. W., Hayes, S. C., Baer, R. A., Carpenter, K. C., Guenole, N., Orcutt, H. K., et al. (2011). Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: a revised measure of psychological flexibility and acceptance. *Behavior Therapy*, 42, 676–688 <https://doi.org/10.1016/j.beth.2011.03.007>
- Broen, M. P., Leentjens, A. F. G., Hinkle, J. T., Moonen, A. J. H., Kuijf, M. L., Fischer, N. M., ... & Pontone, G. M. (2018). Clinical markers of anxiety subtypes in Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 31(2), 55-62. <https://doi.org/10.1177/0891988718757369>
- Brooks, S. K., Weston, D., & Greenberg, N. (2021). Social and psychological impact of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease: Scoping review. *Public health*. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.08.014>
- Buono, V. L., Palmeri, R., De Salvo, S., Berenati, M., Greco, A., Ciurleo, R., ... & Bonanno, L. (2021). Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease: the

- implications of treatment. *Neural Regeneration Research*, 16(3), 587.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.293151>
- Buono, V. L., Palmeri, R., De Salvo, S., Berenati, M., Greco, A., Ciurleo, R., ... & Burke, T., O'Raghallaigh, J. W., Maguire, S., Galvin, M., Heverin, M., Hardiman, O., & Pender, N. (2019). Group interventions for amyotrophic lateral sclerosis caregivers in Ireland: a randomised controlled trial protocol. *BMJ open*, 9(9), e030684.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030684>
- Cai, W. J., Tian, Y., Ma, Y. H., Dong, Q., Tan, L., Yu, J. T., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). Associations of Anxiety with Amyloid, Tau, and Neurodegeneration in Older Adults without Dementia: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-11. <https://doi.org/10.3233/jad-210020>
- Cao, S., Fisher, D. W., Yu, T., & Dong, H. (2019). The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 1-11.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1608-z>
- Carnero Contentti, E., Adrián López, P., Pettinicchi, J. P., Tkachuk, V., Balbuena, M. E., & Caride, A. (2021). Employment status in people with relapsing multiple sclerosis from Argentina: Impact of disability and neuropsychological factors. *Work*, (Preprint), 1-7.
<https://doi.org/10.3233/wor-213446>
- Carvalho, T., & da Motta, C. (2022). Questionário sociodemográfico e clínico para doentes com doenças neurodegenerativas. CINEICC, Universidade de Coimbra. Portugal.
- Carvalho, T. (2018). Escala Analógica da Fadiga. Instrumento não publicado, CINEICC, Universidade de Coimbra. Portugal.
- Carvalho, T., Gomes, C., Benedito, L., Daniel, F., & Espírito-Santo, H. (2019). Sintomas Psicopatológicos de Stresse em Doentes com Esclerose Múltipla: Dados Preliminares sobre o Valor Preditivo da Fadiga, da Vergonha e do Evitamento Experiencial [Comunicação oral]. X Congresso Internacional da ASPESM. Instituto Politécnico de Portalegre, Portugal.

- Castro, J., Pereira, J., & Ferreira, C. (2021). How do ACT core processes underlie loneliness and psychological health? A study among people with and without physical chronic disease. *Clinical Psychologist*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/13284207.2021.1979886>
- Chiò, A., Mora, G., & Lauria, G. (2017). Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 16(2), 144-157. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30358-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30358-1)
- Chowdhury, A., Mukherjee, A., Sinharoy, U., Pandit, A., & Biswas, A. (2021). Non-motor features of amyotrophic lateral sclerosis: A clinic-based study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 24(5), 745. https://doi.org/10.4103/aian.aian_51_21
- Cieza, A., Sabariego, C., Bickenbach, J., & Chatterji, S. (2018). Rethinking disability. *BMC medicine*, 16(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-1002-6>
- Clark, D. A., & Beck, A. T. (2011). *Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice*. Guilford Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199696758.003.0165>
- Cocco, E., & Fadda, P. (2022). Treatment of multiple sclerosis fatigue with the synthetic psychoactive drug modafinil. *Experimental Neurology*, 347, 113906 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113906>.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral science* (2nd ed.). Lawrence Earlbaum Associates. <https://doi.org/10.2307/2290095>
- Conde, B., Winck, J. C., & Azevedo, L. F. (2019). Estimating Amyotrophic Lateral Sclerosis and Motor Neuron Disease prevalence in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach and a bayesian multiparameter evidence synthesis model. *Neuroepidemiology*, 53, 1–11. <https://doi.org/10.1159/000499485>
- Contreras, M., Van Hout, E., Farquhar, M., Gould, R., McCracken, L., Hornberger, M., ... & Kishita, N. (2021). Therapists' perceptions and acceptability of providing internet-delivered guided self-help Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for family carers of people with dementia (iACT4CARERS): a qualitative study. *The Cognitive Behaviour Therapist*. <https://doi.org/10.1017/s1754470x21000337>

- Cookson, C., Luzon, O., Newland, J., & Kingston, J. (2020). Examining the role of cognitive fusion and experiential avoidance in predicting anxiety and depression. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 93(3), 456-473. <https://doi.org/10.1111/papt.12233>
- Cummings, J. (2021). The role of neuropsychiatric symptoms in research diagnostic criteria for neurodegenerative diseases. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(4), 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.011>
- De Carvalho, M., Kiernan, M. C., & Swash, M. (2017). Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(9), 773-779. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315574>
- De Marchi, F., Sarnelli, M. F., Solara, V., Bersano, E., Cantello, R., & Mazzini, L. (2019). Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139(5), 438-445. <https://doi.org/10.1111/ane.13073>
- Delpont, B., Beauvais, K., Jacquin-Piques, A., Alavoine, V., Rault, P., Blanc-Labarre, C., ... & Béjot, Y. (2019). Clinical features of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A clinical challenge. *Revue Neurologique*, 175(1-2), 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.11.009>
- Dharmadasa, T., Matamala, J. M., Howells, J., Vucic, S., & Kiernan, M. C. (2020). Early focality and spread of cortical dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a regional study across the motor neuron. *Clinical Neurophysiology*, 131(4), 958-966. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.057>
- Diniz, L. R., Balsamo, S., Souza, T. Y. D., Muniz, L. F., Martins, W. R., & Mota, L. M. H. D. (2017). Mensuração da fadiga com múltiplos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatoide em fase inicial. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57, 431-437. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.04.004>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kiebertz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schiifitto, G., & Siderowf, A. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through

2030. Neurology, 68(5), 384–386.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA neurology*, 75(1), 9-10.
- Dos Santos, R. D. C., da Silva, R. A., Matias, G. C., Vieira, A. C. F., da Silva Cavichio, A. F. C., Carvalho, M. R., ... & da Silva, R. V. M. (2021). As complicações e sintomas da esclerose lateral amiotrófica (ELA): Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6), 28186-28197. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-369>
- Duffy, S. S., Lees, J. G., Perera, C. J., & Moalem-Taylor, G. (2018). Managing neuropathic pain in multiple sclerosis: pharmacological interventions. *Medicinal Chemistry*, 14(2), 106-119. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170906122508>
- Durães, F., Pinto, M., & Sousa, E. (2018). Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals*, 11(2), 44. <https://doi.org/10.3390/ph11020044>
- Ecija, C., Catala, P., Lopez-Gomez, I., Bedmar, D., & Peñacoba, C. (2022). What Does the Psychological Flexibility Model Contribute to the Relationship Between Depression and Disability in Chronic Pain? The Role of Cognitive Fusion and Pain Acceptance. *Clinical Nursing Research*, 31(2), 217-229. <https://doi.org/10.1177/10547738211034307>
- El Haj, M., Altintas, E., Chapelet, G., Kapogiannis, D., & Gallouj, K. (2020). High depression and anxiety in people with Alzheimer’s disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry research*, 291, 113294. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113294>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149-1160. <https://doi.org/10.3758/brm.41.4.1149>
- Fauth, E. B., Novak, J. R., & Levin, M. E. (2021). Outcomes from a pilot online Acceptance and Commitment Therapy program for dementia family caregivers. *Aging & Mental Health*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1942432>

- Feigin, V., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W., Dorsey, E., Elbaz, A., Ellenbogen, R., Fisher, J., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S., Johnson, C., Kassebaum, N., Logroscino, G., Marin, B., & Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18, 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Ferreira, J. J., Gonçalves, N., Valadas, A., Januário, C., Silva, M. R., Nogueira, L., Vieira, J. L. M., & Lima, A. B. (2017). Prevalence of Parkinson's disease: A population-based study in Portugal. *European Journal of Neurology*, 24(5), 748–750. <https://doi.org/10.1111/ene.13273>
- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tölle, T. R. (2006). Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic in patients with back pain. *Current medical research and opinion*, 22(10), 1911-1920. <https://doi.org/10.1185/030079906x132488>
- Gámez, W., Chmielewski, M., Kotov, R., Ruggero, C., Suzuki, N., & Watson, C. (2014). The Brief Experiential Avoidance Questionnaire: Development and initial validation. *Psychological Assessment*, 26, 35–45. <http://dx.doi.org/10.1037/a0034473>.
- Ghielen, I., van Wegen, E. E., Rutten, S., de Goede, C. J., Houniet-de Gier, M., Collette, E. H., ... & van den Heuvel, O. A. (2017). Body awareness training in the treatment of wearing-off related anxiety in patients with Parkinson's disease: Results from a pilot randomized controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 103, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.09.008>
- Gibbons, C., Pagnini, F., Friede, T., & Young, C. A. (2018). Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011005.pub2>
- Gillanders, D. T., Bolderston, H., Bond, F. W., Dempster, M., Flaxman, P. E., Campbell, L., ... & Remington, B. (2014). The development and initial validation of the cognitive fusion questionnaire. *Behavior therapy*, 45(1), 83-101. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.09.001>

- Gillespie, J., Przybylak-Brouillard, A., & Watt, C. L. (2021). The palliative care information needs of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their informal caregivers: a scoping review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 62(4), 848-862. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.03.008>
- Goedendorp, M. M., Tack, C. J., Steggink, E., Bloot, L., Bazelmans, E., & Knoop, H. (2014). Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability. *Diabetes care*, 37(1), 73-80. <https://doi.org/10.2337/dc13-0515>
- Grabler, M. R., Weyen, U., Juckel, G., Tegenthoff, M., & Mavrogiorgou-Juckel, P. (2018). Death anxiety and depression in amyotrophic lateral sclerosis patients and their primary caregivers. *Frontiers in neurology*, 9, 1035. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01035>
- Green, S. B. (1991). How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behavioral Research*, 26(3), 499-510. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7
- Gulpers, B. J., Voshaar, R. C. O., van Boxtel, M. P., Verhey, F. R., & Köhler, S. (2019). Anxiety as a risk factor for cognitive decline: a 12-year follow-up cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(1), 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.006>
- Guzmán, A., Gillanders, D., Stevenson, A., & Ross, K. (2021). Psychosocial adjustment to Mild Cognitive Impairment: The role of illness perceptions, cognitive fusion and cognitive impairment. *Dementia*, 20(2), 464-484.
- Hao, W., Li, J., Fu, P., Zhao, D., Jing, Z., Wang, Y., ... & Zhou, C. (2021). Physical frailty and health-related quality of life among Chinese rural older adults: a moderated mediation analysis of physical disability and physical activity. *BMJ open*, 11(1), e042496. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042496>
- Hartmaier, S. L., Rhodes, T., Cook, S. F., Schlusser, C., Chen, C., Han, S., ... & Davé, S. (2022). Qualitative measures that assess functional disability and quality of life in ALS. *Health and Quality of Life Outcomes*, 20(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01919-9>
- Haselkorn, J. K., Richer, C. B., & Welch, D. F. (2005). Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Overview of spasticity management in multiple sclerosis.

- Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med*, 28(2), 167-199. <https://doi.org/10.1080/10790268.2005.11754545>
- Hayes, S. C., Barnes-Holmes, D., & Roche, B. (2001). *Relational Frame Theory: A post-Skinnerian account of human language and cognition*. New York, NY: Plenum Press. [https://doi.org/10.1016/s0065-2407\(02\)80063-5](https://doi.org/10.1016/s0065-2407(02)80063-5)
- Hayes, S. C., Follette, V. M., & Linehan, M. (Eds.). (2004). *Mindfulness and acceptance: Expanding the cognitive-behavioral tradition*. Guilford Press. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.1.94>
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behavior Research & Therapy*, 44, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
- Hayes, S. C., Strosahl, K. D., & Wilson, K. G. (2009). *Acceptance and commitment therapy*. Washington, DC: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/e539472008-001>
- Hayes, S., Strosahl, K., & Wilson, K. (2012). *Acceptance and Commitment Therapy. An experimental approach to mindful change* (2nd ed.). New York: The Guilford Press.
- Heidari, M. E., Nadali, J., Parouhan, A., Azarafraz, M., Irvani, S. S. N., & Gharebaghi, A. (2021). Prevalence of depressive disorder among amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.015>
- Heinonen, T., Castrén, E., Luukkaala, T., Mäkinen, K., Ruutiainen, J., & Kuusisto, H. (2020). The retirement rate due to multiple sclerosis has decreased since 1995—A retrospective study in a Finnish central hospital. *Multiple sclerosis and related disorders*, 45, 102360. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102360>
- Herlofson, K., Heijnen, C. J., Lange, J., Alves, G., Tysnes, O. B., Friedman, J. H., & Fagundes, C. P. (2018). Inflammation and fatigue in early, untreated Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(5), 394-399. <https://doi.org/10.1111/ane.12977>

- Hewlett, S., Dures, E., & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol rheumatoid arthritis fatigue multi-dimensional questionnaire (BRAf MDQ), Bristol rheumatoid arthritis fatigue numerical rating scales (BRAf NRS) for severity, effect, and coping, Chalder fatigue questionnaire (CFQ), checklist individual strength (CIS20R and CIS8R), fatigue severity scale (FSS), functional assessment chronic illness therapy (fatigue)(FACIT-F), multi-dimensional assessment of fatigue (MAF), multi-dimensional fatigue inventory (MFI), pediatric quality of life *Arthritis care & research*, 63(S11), S263-S286. <https://doi.org/10.1002/.20579> .
- Hinkle, J. T., & Pontone, G. M. (2021). Psychomotor processing and functional decline in Parkinson's disease predicted by the Purdue Pegboard test. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(6), 909-916. <https://doi.org/10.1002/gps.5492>
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 34(4), 919-939. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
- Hu, C., Chen, C., & Dong, X. P. (2021). COVID-19 Pandemic on Patients With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 173. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.664965>
- Hunter, R., Parry, B., & Thomas, C. (2021). Fears for the future: A qualitative exploration of the experiences of individuals living with multiple sclerosis, and its impact upon the family from the perspective of the person with MS. *British Journal of Health Psychology*, 26(2), 464-481. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12495>
- Hurwitz, N., Radakovic, R., Boyce, E., & Peryer, G. (2021). Prevalence of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 22(7-8), 449-458. <https://doi.org/10.1080/21678421.2021.1892765>
- Huynh, W., Simon, N. G., Grosskreutz, J., Turner, M. R., Vucic, S., & Kiernan, M. C. (2016). Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 127(7), 2643-2660. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.025>

- Inojosa, H., Proschmann, U., Akgün, K., Ziemssen, T., (2019). A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J. Neurol.*<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
- Jones, J. D., Dominguez, B., Bunch, J., Uribe, C., Valenzuela, Y., & Jacobs, J. P. (2021). A bidirectional relationship between anxiety, depression and gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Clinical Parkinsonism & related disorders*, 5, 100104. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100104>
- Jones, S. M., Salem, R., & Amtmann, D. (2018). Somatic symptoms of depression and anxiety in people with multiple sclerosis. *International Journal MS care*, 20(3), 145-152. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-069>
- Kalb, R., Brown, T. R., Coote, S., Costello, K., Dalgas, U., Garmon, E., ... & Motl, R. W. (2020). Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(12), 1459-1469. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>
- Kanel, P., Müller, M. L., & Bohnen, N. I. (2021). Parkinsonian dementias: PET findings. In *PET and SPECT in Neurology* (pp. 491-513). Springer, Cham https://doi.org/10.1007/978-3-030-53168-3_16
- Khatibi, A., Moradi, N., Rahbari, N., Salehi, T., & Dehghani, M. (2020). Development and validation of fear of relapse scale for relapsing-remitting multiple sclerosis: understanding stressors in patients. *Frontiers in psychiatry*, 11, 226. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00226>
- Khatri, D. K., Choudhary, M., Sood, A., & Singh, S. B. (2020). Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110776. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110776>
- Kirmani, B. F., Shapiro, L. A., & Shetty, A. K. (2021). Neurological and neurodegenerative disorders: Novel concepts and treatment. *Aging and disease*, 12(4), 950. <https://doi.org/10.14336/ad.2021.0530>

- Köhler, S. (2019). Anxiety as a risk factor for cognitive decline: a 12-year follow-up cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(1), 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.006>
- Kuhlman, G. D., Flanigan, J. L., Sperling, S. A., & Barrett, M. J. (2019). Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 65, 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.009>
- Kukla, B., Anthony, M., Chen, S., Turnbull, A., Baran, T. M., & Lin, F. V. (2021). Brain Small-Worldness Properties and Perceived Fatigue in Mild Cognitive Impairment. *The Journals of Gerontology: Series A*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab084>
- Kutlay, Ş., Küçükdeveci, A. A., Elhan, A. H., Öztuna, D., Koç, N., & Tennant, A. (2011). Validation of the World Health Organization disability assessment 45ormo f45 II (WHODAS-II) in patients with osteoarthritis. *Rheumatology international*, 31(3), 339-346. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1306-8>
- Landers, M. R., Jacobson, K. M., Matsunami, N. E., McCarl, H. E., Regis, M. T., & Longhurst, J. K. (2021). A vicious cycle of fear of falling avoidance behavior in Parkinson's disease: A path analysis. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 4, 100089. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100089>
- Leite, L., França, M. C., & Chun, R. Y. S. (2021). Amyotrophic lateral sclerosis, dysarthria, and language disorders-type of research and approaches in different areas: an integrative literature review. *Revista CEFAC*, 23. <https://doi.org/10.1590/1982-0216/20212318220>
- Lin, I., Edison, B., Mantri, S., Albert, S., Daeschler, M., Kopil, C., ... & Chahine, L. M. (2021). Triggers and alleviating factors for fatigue in Parkinson's disease. *Plos one*, 16(2), e0245285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245285>
- Lopez-Bastida, J., Perestelo-Perez, L., Monton-Alvarez, F., Serrano-Aguilar, P., & Alfonso-Sanchez, J. L. (2009). Social economic costs and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10(4), 237-243. <https://doi.org/10.1080/17482960802430781>

- Lotfifar, B., Ghadampour, E., & Bagheri, N. (2021). Comparative effectiveness of psychotherapy approaches on Death Anxiety in Multiple Sclerosis Patients. A pilot randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, 102914. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102914>
- Lovibond, S. H., & Lovibond 2nd, P. F. Psychology Foundation; Sydney: 1995. Manual for the depression anxiety stress scales.[Google Scholar]. <https://doi.org/10.1037/t01004-000>
- Mahoney, C. J., Ahmed, R. M., Huynh, W., Tu, S., Rohrer, J. D., Bedlack, R. S., ... & Kiernan, M. C. (2021). Pathophysiology and treatment of non-motor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS drugs*, 35(5), 483-505. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00820-1>
- Manjaly, Z. M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., ... & Stephan, K. E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(6), 642-651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>
- Mao, K., & Zhang, G. (2021). The role of PARP1 in neurodegenerative diseases and aging. *The FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.15716>
- Marck, C. H., Aitken, Z., Simpson, S., Weiland, T. J., Kavanagh, A., & Jelinek, G. A. (2020). Predictors of change in employment status and associations with quality of life: a prospective international study of people with multiple sclerosis. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 30(1), 105-114. <https://doi.org/10.1007/s10926-019-09850-5>
- Marques, A., & Brefel-Courbon, C. (2021). Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. *Revue Neurologique*, 177(4), 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.06.015>
- McHugh, L., Stewart, I., & Almada, P. (2019). A contextual behavioral guide to the self. Oakland, CA: Context Press

- McHutchison, C. A., Leighton, D. J., McIntosh, A., Cleary, E., Warner, J., Porteous, M., ... & Abrahams, S. (2020). Relationship between neuropsychiatric disorders and cognitive and behavioural change in MND. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(3), 245-253. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321737>
- Mehanna, R., & Jankovic, J. (2019). Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.001>
- Mehta, A. K., Jackson, N. J., & Wiedau-Pazos, M. (2021). Palliative care consults in an inpatient setting for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 38(9), 1091-1098. <https://doi.org/10.1177/1049909120969959>
- Mehta, T. R., Bayat, E., & Govindarajan, R. (2021). Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis clinics: A survey of NEALS consortium membership. *Muscle & Nerve*, 63(5), 769-774. <https://doi.org/10.1002/mus.27203>
- Mendes, A. A. D. S. G., & Carvalho, T. O. (2020). Variáveis Relacionadas com a Esclerose Múltipla e Processos de Regulação Emocional Predizem Conjuntamente Sintomas Psicopatológicos de Stresse em Doentes com a Referida Patologia? Um modelo exploratório (Master's thesis, ISMT).
- Menting, J., Tack, C. J., Bleijenberg, G., Donders, R., Droogleever Fortuyn, H. A., Fransen, J., ... & Knoop, H. (2018). Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions?. *Health Psychology*, 37(6), 530. <https://doi.org/10.1037/hea0000598>
- Montanaro, E., Artusi, C. A., Rosano, C., Boschetto, C., Imbalzano, G., Romagnolo, A., ... & Lopiano, L. (2021). Anxiety, depression, and worries in advanced Parkinson disease during COVID-19 pandemic. *Neurological Sciences*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05286-z>
- Montoya-Rodríguez, M. M., Molina, F. J., & McHugh, L. (2017). A review of Relational Frame Theory research into deictic relational responding. *The Psychological Record*, 67(4), 569–579. <https://doi.org/10.1007/s40732-016-0216-x>

- Nishikawa, N., & Nomoto, M. (2017). Management of neuropathic pain. *Journal of general and family medicine*, 18(2), 56-60. <https://doi.org/10.1002/jgf2.5>
- Nunes, A. L. C. R. L., & Carvalho, T. O. (2021). Sintomatologia Ansiosa em Doentes Com Esclerose Múltipla: um estudo exploratório sobre o papel preditivo da incapacidade física, fadiga e processos de regulação emocional (Master's thesis, ISMT).
- Ongre, S. O., Dalen, I., Tysnes, O. B., Alves, G., & Herlofson, K. (2021). Progression of fatigue in Parkinson's disease—a 9-year follow-up. *European Journal of Neurology*, 28(1), 108-116 <https://doi.org/10.1111/ene.14520>
- Ostolaza, A., Corroza, J., & Ayuso, T. (2021). Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 102815. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102815>
- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Frontiers in public health*, 9, 776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Paganoni, S., McDonnell, E., Schoenfeld, D., Yu, H., Deng, J., Atassi, H., ... & Atassi, N. (2017). Functional decline is associated with hopelessness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of neurology & neurophysiology*, 8(2). <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000423>
- Palotai, M., & Guttmann, C. R. (2020). Brain anatomical correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(7), 751-764. <https://doi.org/10.1177/1352458519876032>
- Pinto-Gouveia, J., Dinis, A., Gregório, S., & Pinto, A. M. (2020). Concurrent effects of psychological processes in the prediction of depressive symptoms—the role of cognitive fusion. *Current Psychology*, 39(2), 528-539. <https://doi.org/10.1007/s12144-017-9767-5>
- Pinto-Gouveia, J., Gregório, S., Dinis, A., & Xavier, A. (2012). Experiential avoidance in clinical and non-clinical samples: AAQ-II Portuguese version. *International Journal of*

- Psychology and Psychological Therapy, 12(2), 139-156.
<https://doi.org/10.1037/t41341-000>
- Potter, K. J., Golijana-Moghaddam, N., Evangelou, N., Mhizha-Murira, J. R., & Das Nair, R. (2021). Self-help acceptance and commitment therapy for carers of people with multiple sclerosis: A feasibility randomised controlled trial. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 28(2), 279-294. <https://doi.org/10.1007/s10880-020-09711-x>
- Ream, E., & Richardson, A. (1996). Fatigue: a concept analysis. *International journal of nursing studies*, 33(5), 519-529. [https://doi.org/10.1016/0020-7489\(96\)00004-1](https://doi.org/10.1016/0020-7489(96)00004-1)
- Ribeiro, J. L. P., Honrado, A. A. J. D., & Leal, I. (2004). Contribuição para o estudo da adaptação portuguesa das escalas de ansiedade, depressão e stress (EADS) de 21 itens de Lovibond e Lovibond.
- Rivel, M., Achiron, A., Dolev, M., Stern, Y., Zeilig, G., & Defrin, R. (2021). Central neuropathic pain in multiple sclerosis is associated with impaired innocuous thermal pathways and neuronal hyperexcitability. *Pain Medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab103>
- Sandstedt, P., Littorin, S., Johansson, S., Gottberg, K., Ytterberg, C., & Kierkegaard, M. (2018). Disability and contextual factors in patients with amyotrophic lateral sclerosis- a three-year observational study. *Journal of neuromuscular diseases*, 5(4), 439-449. <https://doi.org/10.3233/jnd-180322>
- Santabábara, J., Villagrasa, B., López-Antón, R., Olaya, B., Bueno-Notivol, J., de la Cámara, C., ... & Lobo, A. (2019). Clinically relevant anxiety and risk of Alzheimer's disease in an elderly community sample: 4.5 years of follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 250, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.050>
- Santos García, D., de Deus Fonticoba, T., Paz González, J. M., Cores Bartolomé, C., Valdés Aymerich, L., Muñoz Enriquez, J. G., ... & COPPADIS Study Group. (2021). Staging Parkinson's Disease Combining Motor and Nonmotor Symptoms Correlates with Disability and Quality of Life. *Parkinson's Disease*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8871549>

- Santos, A. (2017). Fiabilidade e Validade de Constructo da Pain DETECT Questionnaire (Doctoral dissertation, Instituto Politécnico de Setúbal. Escola Superior de Saúde).
- Scherbaum, R., Kwon, E. H., Richter, D., Bartig, D., Gold, R., Krogias, C., & Tönges, L. (2021). Hospital Admissions for Neurodegenerative Diseases during the First Wave of the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Cross-Sectional Study from Germany. *Brain Sciences*, 11(9), 1219. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091219>
- Schiess, N., Cataldi, R., Okun, M. S., Fothergill-Misbah, N., Dorsey, E. R., Bloem, B. R., ... & Dua, T. (2022). Six Action Steps to Address Global Disparities in Parkinson Disease: A World Health Organization Priority. *JAMA neurology*, 79(9), 929-936.
- Seccia, R., Boresta, M., Fusco, F., Tronci, E., Di Gemma, E., Palagi, L., ... & Franceschini, M. (2020). Data of patients undergoing rehabilitation programs. *Data in brief*, 30, 105419. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105419>
- Sethi, A., Everett, E., Mehta, A., Besbris, J., Burke, C., Pedowitz, E., ... & Maiser, S. (2021). The Role of Specialty Palliative Care for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 10499091211049386. <https://doi.org/10.1177/10499091211049386>
- Shefner, J. M., Al-Chalabi, A., Baker, M. R., Cui, L. Y., Carvalho, M., Eisen, A., ... & Kiernan, M. C. (2020). A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1975-1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
- Siciliano, M., Trojano, L., Trojsi, F., Monsurrò, M. R., Tedeschi, G., & Santangelo, G. (2019). Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: The state-trait anxiety inventory. *Muscle & nerve*, 60(1), 47-55. <https://doi.org/10.1002/mus.26475>
- Silva, C., Coleta, I., Silva, A. G., Amaro, A., Alvarelhao, J., Queiros, A., & Rocha, N. (2013). Adaptação e validação do WHODAS 2.0 em utentes com dor musculoesquelética. *Revista de Saúde Pública*, 47, 752-758. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047004374>
- Silva-Batista, C., de Lima-Pardini, A. C., Nucci, M. P., Coelho, D. B., Batista, A., Piemonte, M. E. P., ... & Ugrinowitsch, C. (2020). A randomized controlled trial of exercise for

- parkinsonian individuals with freezing of gait. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 35(9), 1607. <https://doi.org/10.1002/mds.28128>
- Solaro, C., Cella, M., Signori, A., Martinelli, V., Radaelli, M., Centonze, D., ... & Truini, A. (2018). Identifying neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional multicenter study using highly specific criteria. *Journal of neurology*, 265(4), 828-835. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8758-2>
- Stern, B. Z., Strober, L. B., & Goverover, Y. (2021). Relationship between sensory processing patterns, trait anxiety, and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Journal of health psychology*, 26(12), 2106-2117. <https://doi.org/10.1177/1359105319901316>
- Stojanov, A., Malobabic, M., Milosevic, V., Stojanov, J., Vojinovic, S., Stanojevic, G., & Stevic, M. (2020). Psychological status of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during disease 2019 outbreak. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45, 102407. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102407>
- Summers, D. K. L. (2018). Relationships between Speech and Measures of Cognition, Fatigue, Anxiety, and Depression in Individuals with Parkinson Disease (Doctoral dissertation, Bowling Green State University).
- Taghizadeh, G., Rodriguez-Blazquez, C., Joghataei, M. T., Goudarzi, S., Habibi, S. A. H., Bakhsheshi, M., ... & Fereshtehnejad, S. M. (2021). Psychometric features of Neuropathic Pain Symptom Inventory in Iranian people with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 42(8), 3233-3239. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04941-1>
- Torossian, M., & Jacelon, C. S. (2021). Chronic illness and fatigue in older Individuals: A Systematic Review. *Rehabilitation Nursing*, 46(3), 125. <https://doi.org/10.1097/rnj.0000000000000278>
- Trindade, I. A., Ferreira, C., Pinto-Gouveia, J., & Nooren, L. (2016). Clarity of personal values and committed action: Development of a shorter engaged living scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 38(2), 258-265. <https://doi.org/10.1007/s10862-015-9509-7>

- Turner, M. R., Al-Chalabi, A., Chio, A., Hardiman, O., Kiernan, M. C., Rohrer, J. D., ... & Talbot, K. (2017). Genetic screening in sporadic ALS and FTD. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(12), 1042-1044. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315995>
- Uzunköprü, C., Yılmaz, G. Ö., & Beckmann, Y. (2021). Neuropathic Extremity Pain in Patients With Multiple Sclerosis: Preventive and Personalized Approach. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-574973/v1>
- Van Kooten, J., Binnekade, T. T., van der Wouden, J. C., Stek, M. L., Scherder, E., Husebo, B., ... & Hertogh, C. M. P. M. (2016). Prevalence of pain in dementia subtypes: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41, 220-232. <https://doi.org/10.1159/000444791>
- van Seben, R., Reichardt, L. A., Aarden, J. J., van der Schaaf, M., van der Esch, M., Engelbert, R. H., ... & Wold, J. (2019). The course of geriatric syndromes in acutely hospitalized older adults: The Hospital-ADL Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(2), 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.08.003>
- Virgilio, E., Vecchio, D., Crespi, I., Serino, R., Cantello, R., Dianzani, U., & Comi, C. (2021). Cerebrospinal Tau Levels Predict Early Disability in Multiple Sclerosis. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-359282/v1>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Wang, Y., Ye, S., Chen, L., Tang, L., & Fan, D. (2021). Loss of appetite in patients with amyotrophic lateral sclerosis is associated with weight loss and anxiety/depression. *Scientific reports*, 11(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88755-x>
- Wegner, D. M., & Zanakos, S. (1994). Chronic thought suppression. *Journal of Personality*, 62, 615-640. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1994.tb00311.x>

- Wigand, B., Schlichte, I., Schreiber, S., Heitmann, J., Meyer, T., Dengler, R., ... & Vogt, S. (2021). Characteristics of pain and the burden it causes in patients with amyotrophic lateral sclerosis—a longitudinal study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-8 <https://doi.org/10.1080/21678421.2021.1962354>
- Wolgast, M. (2014). What does the Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II) really measure?. *Behavior therapy*, 45(6), 831-839. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.07.002>
- World Health Organization. (2022). Parkinson disease: a public health approach: technical brief.
- Young, C., Ealing, J., McDermott, C., Williams, T., Al-Chalabi, A., Majeed, T., ... & Tennant, A. (2021). Fatigue and anxiety mediate the effect of dyspnea on quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/21678421.2021.1990343>
- Yuan, M. M., Peng, X., Zeng, T. Y., Wu, M. L. Y., Chen, Y., Zhang, K., & Wang, X. J. (2021). The illness experience for people with amyotrophic lateral sclerosis: A qualitative study. *Journal of Clinical Nursing*, 30(9-10), 1455-1463. <https://doi.org/10.1111/jocn.15697>
- Zeigelboim, B. S., José, M. R., Severiano, M. I. R., Santos, G. J. B. D., Teive, H. A. G., Liberalesso, P. B. N., ... & Malisky, J. S. (2021). The Use of Exergames in the Neurorehabilitation of People with Parkinson Disease: The Impact on Daily Life. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 25, 64-70. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702973>
- Zilliox, L. A. (2017). Neuropathic pain. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(2), 512-532. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000462>