



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PAPEL DA FLEXIBILIDADE PSICOLÓGICA E RUMINAÇÃO NA
ASSOCIAÇÃO ENTRE SENSIBILIDADE À ANSIEDADE E
DESREGULAÇÃO EMOCIONAL: UMA ANÁLISE DE MEDIAÇÃO EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Gabriela Soares Rech

Orientador: Prof. Dra. Vanessa Bielefeldt Leotti

Porto Alegre, fevereiro de 2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PAPEL DA FLEXIBILIDADE PSICOLÓGICA E RUMINAÇÃO NA ASSOCIAÇÃO
ENTRE A SENSIBILIDADE À ANSIEDADE E DESREGULAÇÃO EMOCIONAL:
UMA ANÁLISE DE MEDIAÇÃO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE
ANSIEDADE GENERALIZADA**

GABRIELA SOARES RECH

**Orientador: Prof. Dra. Vanessa Bielefeldt
Leotti**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Epidemiologia.

Porto Alegre, Brasil.
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Rech, Gabriela Soares

PAPEL DA FLEXIBILIDADE PSICOLÓGICA E RUMINAÇÃO NA ASSOCIAÇÃO ENTRE SENSIBILIDADE À ANSIEDADE E DESREGULAÇÃO EMOCIONAL: UMA ANÁLISE DE MEDIAÇÃO EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA / Gabriela Soares Rech. -- 2024.

85 f.

Orientadora: Vanessa Bielefeldt Leotti.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Análise de mediação. 2. Transtorno de ansiedade generalizada. 3. Regulação emocional. 4. Terapia de aceitação e compromisso. 5. Síndrome de ruminação. I. Leotti, Vanessa Bielefeldt, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Gisele Gus Manfro, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEDICATÓRIA

Para meus pais, Sueli e Cladir,

Minha irmã, Rafaela

Minha avó, Noeli

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo aos meus pais, Suelí e Claudir, por todo amor incondicional, pelo apoio, a dedicação, o carinho e por tornarem o sonho de estudar realidade. Vocês são incríveis, tenho muita admiração e orgulho de vocês. Obrigada por tudo. Meu amor por vocês é infinito!

À minha irmã e amiga, Rafaela, que sempre esteve comigo em todos os momentos, me incentivando, ensinando e nunca me deixou desistir. Não sei como te agradecer e nem expressar o quanto tenho sorte de ter essa irmã maravilhosa. Te admiro e amo muito! Também agradeço ao meu irmão emprestado, Augusto, que está sempre presente e disposto a me ajudar.

À minha família, em especial aos meus queridos avós. Nonno Darcy, Nonna Ignês e Vô Sérgio, sei que onde vocês estiverem estão muito felizes e comemorando comigo. A minha amada vó Noeli, obrigada por todo carinho, amor e por todas as orações.

A todos os meus amigos por toda parceria e por tornarem essa trajetória mais leve. Em especial aos meus amigos Roberta, Giovanna, Bruna Noronha, Kimberlly, Juliana, Bruna Silveira, Maicon, Franciele, Giulia, Renan, Tainá e Lincon.

À Rosa da Rosa e a Duane pela amizade e por me aguentarem diariamente no trabalho.

Aos meus colegas de mestrado, especialmente ao Ricardo, Cindy e Nathália.

A todos os professores, em especial a minha orientadora Vanessa Leotti. Muito obrigada pela orientação, por todos os ensinamentos, por qualificar meu trabalho, pela paciência e atenção.

À banca avaliadora deste trabalho pela disponibilidade e sugestões.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e a toda a sua equipe.

À UFRGS pelo ensino público de alta qualidade.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer aos pets que amo muito Micaela, Pituca, Gaia, Floriano e Hakuna.

RESUMO

A Sensibilidade à Ansiedade (SA) é definida como o medo de sensações relacionadas à ansiedade decorrentes da crença de que essas sensações representam uma ameaça social, física ou psicológica ao indivíduo. A SA pode desencadear respostas emocionais e físicas mais intensas do que o esperado e é variável em cada pessoa, relacionada ao processo de resposta do sistema nervoso e emocional ao estresse. Considera-se um fator de risco importante para o Transtorno de Ansiedade Generalizado (TAG), devido a sua influência no aumento dos níveis preexistentes de ansiedade. Portanto, o objetivo principal deste estudo é compreender o papel da SA na desregulação emocional de indivíduos com TAG através da inferência causal. Foram utilizados dados de um ensaio clínico randomizado paralelo em três braços, cego simples, que avaliou diferentes intervenções para indivíduos com TAG. Foram realizados 3 modelos de mediação simples através da macro PROCESS no software R versão 4.2.2. Foram incluídos 249 participantes. Para mensurar a SA foi utilizado o Índice de Sensibilidade à Ansiedade, para a ruminação o Questionário das Respostas Ruminativas, para a flexibilidade psicológica o Questionário de Aceitação e Ação – II e para a desregulação emocional a Escala de Dificuldades na Regulação Emocional. Os efeitos indiretos e diretos analisados não demonstraram significância estatística. É de suma importância o conhecimento sobre fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de SA e seus sintomas, como esclarecer o caminho causal do impacto da SA na desregulação emocional em pacientes com TAG para auxiliar nos estudos dos tratamentos, visto isso novos estudos precisam ser conduzidos.

Palavras-chave: Análise de mediação. Transtorno de ansiedade generalizada. Regulação emocional. Terapia de Aceitação e Compromisso. Síndrome da ruminação.

ABSTRACT

Anxiety Sensitivity (AS) is defined as the fear of anxiety-related sensations stemming from the belief that these sensations represent a social, physical, or psychological threat to the individual. AS can trigger more intense emotional and physical responses than expected and varies in each person, related to the nervous and emotional system's stress response process. It is considered a significant risk factor for Generalized Anxiety Disorder (GAD), due to its influence on increasing preexisting anxiety levels. Therefore, the main objective of this study is to understand the role of AS in the emotional dysregulation of individuals with GAD through causal inference. Data from a parallel randomized controlled trial in three arms, single-blind, evaluating different interventions for individuals with GAD, were used. Three simple mediation models were conducted using the PROCESS macro in R software version 4.2.2. A total of 249 participants were included. The Anxiety Sensitivity Index was used to measure AS, the Ruminative Responses Questionnaire for rumination, the Acceptance and Action Questionnaire - II for psychological flexibility, and the Emotional Regulation Difficulties Scale for emotional dysregulation. The analyzed indirect and direct effects did not show statistical significance. It is of utmost importance to understand factors that may contribute to the development of AS and its symptoms, such as clarifying the causal pathway of the impact of AS on emotional dysregulation in patients with GAD to aid treatment studies. Therefore, further studies need to be conducted.

Keywords: Mediation analysis. General anxiety disorder. Emotional Regulation. Acceptance and Commitment Therapy. Rumination Syndrome.

ABREVIATURAS E SIGLAS

TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
SA	Sensibilidade à ansiedade
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ASI	Índice de sensibilidade à ansiedade (do inglês <i>Anxiety Sensitivity Index</i>)
ASI-R	Índice de sensibilidade à ansiedade revisado
RRQ	Questionário das respostas ruminativas (do inglês <i>Ruminative Responses Questionnaire</i>)
FP	Flexibilidade psicológica
ACT	Terapia de aceitação e compromisso (do inglês <i>Acceptance and Commitment Therapy</i>)
AAQ-II	Questionário de aceitação e ação II (do inglês <i>Acceptance and Action Questionnaire II</i>)
DERS	Escala de dificuldades na regulação emocional (do inglês <i>Difficulties in Emotion Regulation Scale</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
MBI	Intervenções baseadas em mindfulness (do inglês <i>Mindfull Based Interventions</i>)
BMT	<i>Body in Mind Training</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina
DAGs	Grafos acíclicos dirigidos (do inglês, <i>Direct Acyclic Graphs</i>)
M.I.N.I	Mini-International Neuropsychiatric Interview
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
GAD-7	7-item anxiety scale
HAM-A	Escala de Ansiedade de Hamilton
FLX	Comparador Ativo de Medicação
QV	Comparador Ativo de Qualidade de Vida
R-ASI	Revised Anxiety Sensitivity Index
DP	Desvio padrão
S0	Semana 0
S5	Semana 5
S9	Semana 9

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 DAG com mediador, colisor e confundidor
- Figura 2 Diagrama causal sem confundimento
- Figura 1 DAGs dos modelos de mediação simples considerando (A) sensibilidade à ansiedade → flexibilidade psicológica → desregulação emocional (B) sensibilidade à ansiedade → ruminação → desregulação emocional; e (C) grupos de tratamento → sensibilidade à ansiedade → desregulação emocional.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Perfil Demográfico e Características Clínicas dos Participantes por Grupo de Intervenção (N = 249)
- Tabela 2 Descritivas estratificadas pelos tercís de SA na semana 0
- Tabela 3 Efeitos diretos, indiretos e totais na análise de mediação dos três modelos
- Tabela 4 Coeficientes estimados dos 3 modelos

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Transtornos de ansiedade generalizada	16
2.2 Sensibilidade à ansiedade	20
2.2.1 Índice de sensibilidade à ansiedade revisado	21
2.3 Ruminação	22
2.3.1 Questionário das Respostas Ruminativas	24
2.4 Flexibilidade psicológica	24
2.4.1 Questionário de Aceitação e Ação – II	26
2.5 Desregulação emocional	26
2.5.1 Escala de Dificuldades na Regulação Emocional	28
2.6 Atenção plena (Mindfulness)	29
2.7 Tratamentos medicamentosos	30
2.8 Inferência causal	31
2.9 Diagramas causais	35
2.10 Análise de mediação	38
2.11 PROCESS	42
3 OBJETIVOS	44
3.1 Objetivo Geral	44
3.2 Objetivos Específicos	44
REFERÊNCIAS	45
4 ARTIGO	55
5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
MATERIAL SUPLEMENTAR 1	
	Err
o! Indicador não definido.	

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Papel da flexibilidade psicológica e ruminação na associação entre a sensibilidade à ansiedade e desregulação emocional: uma análise de mediação em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 21 de fevereiro de 2024. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- 1 a 4: Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos,
- 5 Resultados com a apresentação do Artigo
- 6 Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por uma apreensão crônica sobre muitas condições da vida diária. É um transtorno que compartilha medo e ansiedade excessivos e está associado a comorbidades, além de comprometimento funcional (American Psychiatric Association 2013). A generalização potencializa uma desregulação no funcionamento adaptativo, promovendo medo a estímulos ou a situações que são normalmente seguras. Estima-se que é o terceiro transtorno de ansiedade mais prevalente no mundo, afetando, aproximadamente, 6% da população em geral (Kessler et al. 2005; Crocq 2017). O TAG frequentemente ocorre em conjunto com outros transtornos de ansiedade, depressão ou outros problemas de saúde mental (Hoge et al. 2012). Segundo a *American Psychiatric Association*, o risco mórbido da TAG ao longo da vida é de 9,0% (American Psychiatric Association 2013).

A sensibilidade à ansiedade (SA) pode ser considerada um fator de risco importante para a TAG, devido a sua influência no aumento dos níveis preexistentes de ansiedade. A SA é definida como o medo de sensações relacionadas à ansiedade decorrentes da crença de que essas sensações representam uma ameaça social, física ou psicológica ao indivíduo (Reiss 1985, 1991; Taylor et al. 2007; Escocard et al. 2009). Quando ela se manifesta, normalmente, o indivíduo reage de maneira intensa ou exagerada, manifestando-se em diversas formas, como reações físicas, cognitivas e comportamentais, afetando fortemente a sua saúde e a capacidade de desenvolver normalmente a sua rotina diária (Smits et al. 2008; Metts et al. 2024).

As investigações epidemiológicas sobre o TAG são essenciais para a compreensão de possibilidades, tanto para a identificação precoce, quanto para fornecer caminhos para potenciais alvos de tratamento (Katzman 2009; Hoge et al. 2012). Embora os mecanismos causais subjacentes ao TAG não sejam totalmente compreendidos, a pesquisa científica tem identificado uma interação complexa entre os fatores genéticos, os neurobiológicos e os

ambientais (Stein e Sareen 2015). Sabe-se que o TAG resulta em limitações funcionais, que propicia o desfavorecimento em oportunidades de participar da vida social e a sua ascensão, afeta a saúde, o bem-estar e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Sareen et al. 2006). Deste modo, o TAG é considerado um problema emergente de saúde pública, que carece de atenção especial (DeMartini et al. 2019).

Potenciais mediadores, como o processamento das emoções, a sensibilidade à ansiedade, a regulação emocional, os padrões de pensamento negativo e os estressores ambientais, vem sendo analisados em estudos como variáveis importantes na influência da relação entre os fatores de risco e a sintomatologia do TAG (de Beurs et al. 2000; Margis et al. 2003; Costa et al. 2021). Assim, compreender os mecanismos de mediação e compreender os mecanismos causais é de suma importância para o avanço da ciência nesta temática. Com essas análises, espera-se não apenas elucidar os mecanismos subjacentes ao TAG, mas também identificar as estratégias de intervenção mais eficazes e adequadas ao diagnóstico.

Aristóteles no século IV a.C já buscava estabelecer relações causais em seus estudos, estabelecendo quatro vertentes: a causa material, a causa formal, a causa eficiente e a causa final. Por meio dessas vertentes, Aristóteles deu ênfase à causa ao invés do efeito produzido, explicando a ocorrência de cada coisa. Posto isto, sabe-se que sempre existiu o interesse na investigação de causalidade, ou seja, a busca pelo entendimento da relação causa e efeito, com os estudos de Aristóteles, considerado um importante marco para o início dos entendimentos de causalidade (Barata 1997), cujo estudo foi restrito à filosofia por muito tempo (Holland 1986).

Proposto em 1882 por Robert Koch, os postulados de Koch são um conjunto de quatro critérios para estabelecer a relação causal entre um microorganismo e uma doença. São considerados um marco importante na microbiologia médica (Evans 1978). Com o postulado de Koch, temos razoáveis argumentos de que a hipótese que determinado agente causou a

doença fosse verdadeira, porém o contrário não excluía esta hipótese (Luiz e Struchiner 2002). Expandindo também para doenças não-infecciosas, em 1965, Hill propôs alguns aspectos que poderiam auxiliar o pesquisador a entender se a associação observada poderia ser considerada causal: Temporalidade, Evidência Experimental, Gradiente Biológico, Plausibilidade, Coerência, Analogia, Força, Consistência e Especificidade (Hill 1965). Apesar de suas limitações, os postulados propostos por Koch e os aspectos de Hill permitiram uma maior discussão sobre etiologia de doenças na Epidemiologia. Após, diferentes métodos e abordagens sobre a inferência causal foram consolidados a partir da década de 70, através de importantes contribuições de estudos observacionais (Rubin 1974, 1978; Holland 1986; Robins 1986, 1987).

Um assunto emergente e de destaque, ultimamente, é a análise de mediação em inferência causal. A análise de mediação é utilizada em diversas áreas, utilizando diferentes abordagens. Enquanto na área epidemiológica predomina-se o modelo contrafactual ou de respostas potenciais (Holland 1986), nas ciências sociais e psicologia são mais utilizados os modelos lineares de equações estruturais abordados por Baron e Kenny (Baron e Kenny 1986) e MacKinnon (MacKinnon 2007). A definição de mediador como uma variável intermediária no caminho causal, reforça a hipótese de causalidade. Também fornece melhores explicações das relações causais entre duas variáveis, possibilitando a identificação de mecanismos entre a causalidade (VanderWeele 2015). O efeito da causa no desfecho que opera através de um fator intermediário de interesse pode ser chamado de efeito indireto ou mediador. Já o efeito da causa no desfecho que não se deve a este fator, pode ser referido como efeito direto ou não mediado. Portanto, pode-se definir como análise de mediação o conjunto de técnicas estatísticas utilizadas para avaliar e medir a magnitude do efeito direto e indireto (VanderWeele 2015).

A análise de mediação pode ter várias motivações, entre elas o refinamento de uma intervenção que tenha efeito benéfico e que o seu efeito passa pelo caminho do mediador,

contextos em que não é possível intervir diretamente na exposição, mas é possível intervir em efeitos intermediários ou até mesmo quando se objetiva tornar mais plausível a afirmação de que a exposição de fato causa o desfecho em primeiro lugar (VanderWeele 2015). É de suma importância o conhecimento sobre fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de SA e seus sintomas, como esclarecer em termos do caminho causal da SA com a desregulação emocional em pacientes com TAG, avaliando possíveis mediadores da relação (Viana e Rabian 2008). Portanto, o presente estudo tem como objetivo compreender o papel da SA na desregulação emocional de indivíduos com TAG por meio da inferência causal com análise de mediação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Nas seções a seguir serão apresentadas considerações a respeito da SA que é um dos principais motivadores deste estudo, assim como a TAG, qualidade de vida, desregulação emocional, ruminação e flexibilidade psicológica. Também será discutido sobre a medicação fluoxetina, a prática da atenção plena (*mindfulness*), assim como conceitos de causalidade e diferentes abordagens da análise de mediação.

2.1 Transtornos de ansiedade generalizada

O TAG é caracterizado pela presença persistente e excessiva de preocupação e ansiedade, mesmo quando não há motivos aparentes para tal preocupação. É um dos transtornos psiquiátricos mais antigos conhecidos pelo homem, desde a antiguidade e registrado pelo pai da medicina, Hipócrates (Bandelow e Michaelis 2015). As pessoas com TAG sentem-se ansiosas sobre eventos cotidianos e têm dificuldade em controlar essas preocupações. O TAG é uma doença comum e incapacitante, subdiagnosticada e subtratada (DeMartini et al. 2019). Aproximadamente 6% da população mundial é afetada pelo TAG, que é o terceiro transtorno mental mais prevalente (Kessler et al. 2005; Crocq 2017; Szuhany e Simon 2022).

O indivíduo com TAG é caracterizado por compartilhar uma preocupação e ansiedade excessivas, além de comprometimento funcional, interferindo significativamente em sua vida diariamente (American Psychiatric Association 2013). Além da ansiedade e do medo, é acompanhado por no mínimo três dos seguintes sintomas: inquietação ou sensação de nervosismo, fadiga fácil, dificuldade de concentração ou mente vazia, irritabilidade, tensão muscular e sono perturbado. Estes sintomas duram por no mínimo seis meses e são reconhecidos como parte da síndrome de ansiedade, e não como queixas independentes (Kessler

et al. 2005; American Psychiatric Association 2013). Os sintomas sobrepõem-se, às vezes, aos de outros transtornos mentais comuns e pode-se considerar o transtorno como parte de um espectro de transtornos de humor e transtornos relacionados, em vez de um transtorno independente (Tyrer e Baldwin 2006).

Os critérios do DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para o TAG são: a) Ansiedade e preocupação excessivas, ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses e relacionada a inúmeros eventos ou atividades (p.ex. trabalho e desempenho escolar); b) A preocupação é difícil de controlar; c) A ansiedade e a preocupação estão associados a três (ou mais) dos seguintes sintomas (com pelo menos alguns sintomas estando presente na maioria dos dias nos últimos seis meses): inquietação ou sensação de estar no limite; cansar-se facilmente; dificuldade de concentração; irritabilidade; tensão muscular; distúrbio do sono (dificuldade de iniciar ou manter o sono e sensação de sono não satisfatório); d) Os sintomas físicos, preocupação ou ansiedade causam sofrimento clinicamente significativo ou incapacitante em atividades sociais, ocupacionais ou outras; e) O transtorno não pode ser atribuído a: uma condição médica geral, uso de substâncias ou transtorno mental (American Psychiatric Association 2013).

Apesar de sua alta prevalência, é substancial a subnotificação de indivíduos com TAG (Revicki et al. 2012). A prevalência do diagnóstico atinge o pico na meia-idade e diminui progressivamente com o passar do tempo. Além disso, as mulheres são duas vezes mais propensas do que os homens a serem diagnosticadas com TAG (American Psychiatric Association 2013). O risco mórbido da TAG ao longo da vida é de 9,0% (American Psychiatric Association 2013). Um estudo observou que, à medida que o nível de ansiedade aumentava, havia um aumento da generalização relativa em adolescentes com ansiedade e do sexo masculino. Os resultados sugerem que a generalização excessiva pode começar já na adolescência e pode perpetuar na vida adulta (El-Bar et al. 2017).

Indivíduos com TAG enfrentam dificuldade em controlar suas preocupações que abrangem e influenciam na saúde, no trabalho, nos relacionamentos e nos outros aspectos do cotidiano, refletindo na piora da sua qualidade de vida (Hoffman et al. 2008; Revicki et al. 2012). O medo desproporcional, a sensação de estar sobrecarregado, a preocupação excessiva são sinais presentes no TAG. Muitas vezes, a preocupação é irreal, podendo ser multifocal, envolvendo desde o futuro, a família e as finanças até às percepções sobre a saúde do indivíduo (Bandelow et al. 2017; Crocq 2017; Gottschalk e Domschke 2017). As causas do TAG ainda não são bem definidas, mas como potenciais fatores etiológicos é possível citar e destacar os fatores genéticos, disfunções neurobiológicas, experiências traumáticas e outros transtornos de ansiedade (Bandelow et al. 2008). O risco genético de TAG foi estimado em 1/3 dos pacientes pelo DSM-V (American Psychiatric Association 2013). Além disso, os fatores ambientais e psicológicos sugerem importante influência na patogênese do TAG. Sabe-se que os indivíduos que são acometidos pelo transtorno, normalmente, destinam muita atenção em estímulos ameaçadores e tendem a interpretar estímulos duvidosos sempre como ameaçadores. Ademais, o TAG está frequentemente relacionado às características de personalidade como timidez e neuroticismo (Kendler 1996; Hettema et al. 2004). No geral, eventos de vida indesejáveis ou traumáticos estão associados ao TAG.

Fatores de risco bem estabelecidos para o TAG incluem sexo feminino, vulnerabilidade social e exposição a adversidades na infância (abuso físico ou sexual, negligência e problemas parentais com violência por parceiro íntimo, alcoolismo e uso de drogas) (Moreno-Peral et al. 2014). Além disso, desequilíbrios neuroquímicos, como a disfunção do sistema serotoninérgico e noradrenérgico, estão na fisiopatologia do TAG (Martin et al. 2009; Sahoo et al. 2024). Não obstante, experiências traumáticas ao longo da vida, como eventos estressantes, traumas emocionais e perdas significativas, também podem aumentar o risco de desenvolvimento do TAG. O contexto social e cultural, incluindo estigmas relacionados à saúde mental e pressões

sociais, também pode desempenhar uma importante contribuição na suscetibilidade ao TAG (Moreno-Peral et al. 2014).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado o impacto significativo do TAG e da sensibilidade à ansiedade na saúde física e mental, incluindo um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares (Roca et al. 2009), problemas gastrointestinais (Scott et al. 2007) e outros transtornos psiquiátricos (Gili et al. 2010). Essas condições, frequentemente, coexistem e apresentam uma relação multifacetada e bidirecional (Gili et al. 2010). Quanto as doenças cardiovasculares, observa-se aumento do risco em casos de hipertensão arterial, doença arterial coronariana e arritmias cardíacas. Já nas desordens gastrointestinais, observa-se aumento do risco na síndrome do intestino irritável e na doença inflamatória intestinal (Wells et al. 1989). Mecanismos propostos incluem ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, inflamação sistêmica, disfunção autonômica e alterações na microbiota intestinal (Graeff 2007). Compreender essa inter-relação é crucial para uma abordagem integrativa no diagnóstico e tratamento dessas condições (Nutt 2005).

Profissionais de saúde mental utilizam a avaliação dos sintomas e histórico do paciente para realizar o diagnóstico do TAG. No geral, o tratamento envolve uma combinação de psicoterapia, medicação e mudanças no estilo de vida. Com tratamento adequado, muitas pessoas com TAG conseguem gerenciar seus sintomas e melhorar sua qualidade de vida (Bandelow et al. 2008). Entretanto, é comum o tratamento inadequado de pacientes com TAG, aumentando consideravelmente a carga desse distúrbio (Baldwin et al. 2012; Revicki et al. 2012; Newman et al. 2013). Também é frequente a ocorrência de efeitos adversos na medicação para o tratamento de TAG (Stein e Sareen 2015). Somados a isso, o TAG tende a ter picos irregulares de apreensão crônica, o que exige um tratamento de longo prazo (Bandelow et al. 2008; American Psychiatric Association 2013).

2.2 Sensibilidade à ansiedade

A SA é definida como o medo de sensações relacionadas à ansiedade decorrentes da crença de que essas sensações representam uma ameaça social, física ou psicológica ao indivíduo (Reiss 1985, 1991, p. 199). A SA pode desencadear respostas emocionais e físicas mais intensas do que o esperado e é variável em cada pessoa, estando relacionado ao processo de resposta do sistema nervoso e emocional ao estresse (Baek et al. 2019).

Na SA, as consequências temidas da ansiedade podem ser acontecimentos iminentes (por exemplo, ataques cardíacos) ou podem ser eventos de longo prazo (como um tumor maligno) (Taylor e Cox 1998a). Os eventos de SA não determinam que as consequências temidas sejam essencialmente de natureza catastrófica, embora as pessoas com níveis mais elevados de SA tenham maior propensão a acreditar que as sensações de ansiedade resultam em catástrofes do que pessoas com níveis mais baixos de SA (Taylor e Cox 1998a). A SA pode ter raízes em fatores genéticos, experiências de vida, predisposições emocionais e outros elementos complexos (Taylor e Cox 1998a).

Estudos têm demonstrado que a SA representa um construto dimensional com três dimensões diferentes: preocupações físicas, preocupações sociais e preocupação cognitiva (Baek et al. 2019). A preocupação física é o medo de que uma sensação corporal seja mal interpretada como um sinal de desastre físico (Taylor e Cox 1998b; Rodriguez et al. 2004). Já a preocupação social é o medo de uma avaliação negativa numa situação social devido a um comportamento ansioso observável (como por exemplo, tremores) e pode estar relacionada a fobia social ou ao TAG e transtorno depressivo (Zinbarg e Barlow 1996; McWilliams et al. 2000; Rodriguez et al. 2004; Deacon e Abramowitz 2006; Rector et al. 2007; Wheaton et al. 2012; Allan et al. 2014). A preocupação cognitiva está envolvida com medos de sensações relacionadas à ansiedade cognitiva (por exemplo, nebulosidade) devido à ideia de que causam

consequências psicológicas adversas (Baek et al. 2019). Outros estudos relataram que a preocupação cognitiva está relacionada a vários transtornos de ansiedade, incluindo TAG (Zinbarg et al. 1997; Rodriguez et al. 2004; Deacon e Abramowitz 2006; Rector et al. 2007), estresse geral ou depressão (Taylor et al. 1996; Bj et al. 2001; Blais et al. 2001; Deacon e Abramowitz 2006); transtorno de estresse pós-traumático (Wheaton et al. 2012; Allan et al. 2014).

É de suma importância diferenciar a SA de transtornos de ansiedade clínicos como TAG, transtorno do pânico, fobias, entre outros. Embora a SA possa aumentar o risco de desenvolver esses transtornos, nem toda sensibilidade indica uma condição clínica (Baek et al. 2019). Porém, indivíduos com alta SA estão mais suscetíveis a desenvolver transtornos de ansiedade, como o TAG (Naragon-Gainey 2010). A SA pode ser considerada um fator de risco. A correlação entre SA e TAG é aproximadamente risco, assim uma pessoa com SA têm maiores chances de possuir ansiedade e abusos de substâncias interferindo no bem-estar emocional e nas atividades diárias do indivíduo (Mohammadkhani et al. 2016).

2.2.1 *Índice de sensibilidade à ansiedade revisado*

A primeira medida de SA é o índice de sensibilidade à ansiedade (ASI, do inglês *Anxiety Sensitivity Index*), desenvolvido em 1986 (Reiss et al. 1986). O ASI é uma medida unidimensional com o foco principal na dimensão da preocupação física da SA (Baek et al. 2019). Alguns estudos apontam que a SA possui uma estrutura de fator único (Reiss et al. 1986; Taylor et al. 1992), outros estudos argumentam que o ASI tem uma estrutura multifatorial (Zinbarg et al. 1997; Taylor e Cox 1998a).

Devido à discrepância, foi criado o índice de sensibilidade à ansiedade revisado (ASI-R), com as mesmas instruções e o mesmo formato do original, mas com 6 subfatores (Taylor e Cox 1998a). Os 36 itens são de autorrelato, que avaliam o medo de sensações relacionadas à

ansiedade, onde os participantes são solicitados a responder em uma escala *Likert* de 5 pontos variando de 0 ("muito pouco") a 4 ("muito") na medida em que eles concordam com afirmações que avaliam seus medos sobre reações normais de ansiedade, como incapacidade de concentração, rubor, sudorese e aumento da frequência cardíaca (Taylor e Cox 1998a).

A versão da ASI-R traduzida para o português do Brasil foi validada em 2009 (Escocard 2008). O estudo avaliou as características psicométricas em 585 pacientes com transtornos de ansiedade e, após a análise fatorial, resultou em uma composição de quatro fatores (Escocard 2008).

2.3 Ruminação

A ruminação pode ser definida como “o processo de pensar de modo perseverante sobre os próprios sentimentos e problemas” (Scaini et al. 2021). Além disso, é considerada uma vulnerabilidade cognitiva para a depressão em adultos e adolescentes (Nolen-Hoeksema 1991; Watkins e Roberts 2020).

Estudos apontam que há dois componentes da ruminação: *brooding* e reflexão (ou ponderação reflexiva) (Treynor et al. 2003). O *brooding* foi definido como “uma comparação passiva da situação atual com algum padrão não alcançado”, já a reflexão é conceituada como “uma virada proposital para dentro para se envolver na resolução de problemas cognitivos para aliviar os sintomas depressivos de alguém” (Treynor et al. 2003).

Pesquisas indicam que a ruminação está fortemente associada ao aumento da gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, bem como ao prolongamento da duração dos episódios desses transtornos (Nolen-Hoeksema et al. 2008; Huffziger e Kuehner 2009; Abela e Hankin 2011). Além disso, as evidências sugerem que a ruminação pode prejudicar a resolução de problemas, aumentar a reatividade ao estresse e promover um ciclo vicioso de pensamentos

negativos, levando a uma piora do bem-estar psicológico. Os indivíduos deprimidos têm a tendência de experimentarem mais memórias negativas espontâneas, a avaliarem as circunstâncias sem esperança e a focar mais nos problemas do que nas suas soluções (Lyubomirsky et al. 1998). Além disso, a ruminação está associada à dificuldade do controle da atenção (Joormann 2004). Adicionalmente, estudos têm explorado os mecanismos subjacentes à ruminação, destacando a sua relação com processos cognitivos disfuncionais, como atenção seletiva para estímulos negativos, dificuldade na regulação emocional e tendência a interpretações distorcidas. Esses achados sugerem que a ruminação pode servir como um mediador importante entre eventos estressantes e o desenvolvimento de sintomas psicopatológicos (Zanon et al. 2012).

Não há muitos estudos sobre os determinantes etiológicos da ruminação, embora pesquisas anteriores fizeram uma boa definição dos fatores ambientais (Hankin et al. 2015), tais como o estresse no dia a dia, a vitimização (McLaughlin e Hatzenbuehler 2009), o *feedback* negativo dos pais (Alloy et al. 2012), a superproteção parental, os maus-tratos na infância, a parentalidade materna incentivando a expressão emocional e psicopatologia parental (Spasojević e Alloy 2002).

O TAG e a ruminação mantêm uma relação complexa. A ruminação tem sido identificada como um componente central do TAG, contribuindo significativamente para a sua gravidade e também para a sua cronicidade. Indivíduos com TAG frequentemente se envolvem em padrões de pensamento ruminativo, focados em possíveis ameaças a eventos negativos, alimentando assim a ansiedade e dando continuidade ao ciclo da preocupação excessiva (Dar e Iqbal 2015). Ademais, a ruminação tem sido associada a uma resposta emocional exacerbada aos estressores, dificultando a regulação emocional e aumentando os sintomas ansiosos (Lask et al. 2021).

2.3.1 Questionário das Respostas Ruminativas

O Questionário das Respostas Ruminativas (RRQ, do inglês *Ruminative Responses Questionnaire*) tem como objetivo avaliar se os indivíduos transmitem pelo estilo de pensamento ruminativo o humor depressivo (Treyner et al. 2003). Foi desenvolvida uma versão reduzida do questionário original com 71 itens para apenas 10 itens, o RRQ-10. Cada item possui uma escala de 4 pontos que vai de 1 (“quase nunca”) a 4 (“quase sempre”) em que os sujeitos respondem sobre o que fazem e pensam quando estão tristes ou deprimidos (Treyner et al. 2003). Este instrumento tem dois componentes principais: a ponderação reflexiva (que está relacionada com o empenho em ultrapassar as dificuldades e problemas, ou seja, está associada a depressão a curto prazo) e o *brooming* (reflete uma atitude passiva diante aos problemas e está associado a depressão em longo e curto prazo). Este instrumento foi traduzido e adaptado em 2018, em 565 estudantes de uma universidade particular do interior de São Paulo (Zanon et al. 2018).

2.4 Flexibilidade psicológica

A flexibilidade psicológica (FP) é definida como a capacidade de se adaptar e responder de maneira eficaz a situações desafiadoras, mantendo ao mesmo tempo os valores pessoais e objetivos de vida. O conceito de FP foi introduzido pela Terapia de Aceitação e Compromisso (do inglês *Acceptance and Commitment Therapy*, ACT) (Hayes et al. 1999, p. 199, 2012), uma abordagem que se insere no âmbito da terapia cognitivo-comportamental. A ACT faz parte das terapias cognitivo-comportamentais contextuais, que focam na modificação do contexto em vez do conteúdo, de pensamentos, sentimentos e sensações (Hayes et al. 2012).

Além de representar uma abordagem terapêutica, a ACT sugere uma perspectiva de saúde mental que associa os domínios da saúde e psicopatologia (Hayes et al. 2006),

estabelecendo assim um modelo unificado para compreender o funcionamento humano (Hayes et al. 2012). Esse modelo psicológico abrange o conceito de FP e o seu oposto, a inflexibilidade psicológica. O funcionamento saudável resulta da interação de processos como aceitação, desfusão, atenção plena ao momento presente, auto-observação, valores e comprometimento (Hayes et al. 2012). Esses processos favorecem a adaptabilidade às circunstâncias da vida, promovendo a FP. Em contrapartida, o funcionamento psicopatológico deriva da interação de processos que envolvem indisponibilidade para adaptação, como evitação, fusão, atenção rígida, autoconceito, valores pouco claros e inação ou impulsividade, promovendo inflexibilidade psicológica e disfuncionalidade (Hayes et al. 2012).

A FP pode ser cultivada por meio de intervenções específicas, como por exemplo o treinamento *mindfulness* e a terapia cognitivo-comportamental baseada em valores (Klietz et al. 2020). Terapias propostas com base nestas técnicas têm se mostrado eficazes e estão associadas a melhora na qualidade de vida, resiliência ao estresse e adaptação positiva a mudanças adversas. Além disso, as evidências destacam a importância da FP como um componente central da saúde mental e do bem-estar emocional (Hayes et al. 2006).

A inflexibilidade psicológica, que representa o oposto da FP, é marcada pela incapacidade de ajustar comportamentos de acordo com os valores estabelecidos e está correlacionada com disfuncionalidades (Hayes et al. 1996; Hayes e Gifford 1997). Esses prejuízos podem variar desde tentativas ineficazes de regular eventos internos até a adoção de estilos de vida governados pelo receio de sofrimento (Hayes et al. 1996; Hayes e Gifford 1997). Em qualquer contexto, o resultado comum é a não realização dos valores pessoais (Hayes et al. 1996; Hayes e Gifford 1997).

As evidências dos danos associados à inflexibilidade psicológica em diversas situações são abrangentes. Revisões da literatura indicam uma associação com uma variedade de quadros disfuncionais, incluindo uso de drogas, estresse pós-traumático, sequelas de abuso sexual

(Chawla e Ostafin 2007); dor crônica, aprendizagem e desempenho no trabalho, qualidade de vida e gravidade dos sintomas do transtorno de personalidade limítrofe (*borderline*) (Ruiz 2010); depressão e transtornos de ansiedade (Salters-Pedneault et al. 2004; Kashdan 2010); além de impactos no ajuste emocional (Bond et al. 2011).

2.4.1 Questionário de Aceitação e Ação – II

O questionário de Aceitação e Ação II (do inglês *Acceptance and Action Questionnaire II*, AAQ-II) é um dos instrumentos mais utilizados para avaliação da FP (Bond et al. 2011; Barbosa e Murta 2015). Evidências psicométricas indicam que o AAQ-II possui estrutura unidimensional e confiabilidade satisfatória. Tais resultados indicam a adequação deste instrumento para ser empregado em pesquisas que abordam mudanças comportamentais e os mecanismos subjacentes às transformações terapêuticas. Foi validado para o Brasil em 2015 (Barbosa e Murta 2015) e possui 7 questões com uma escala que varia de 1 (“nunca”) até 7 (“sempre”).

2.5 Desregulação emocional

A regulação emocional refere-se ao processo no qual os indivíduos moldam quais emoções experimentam, quando as experimentam e como as expressam (Gross e Muñoz 1995; Gross 1998). Este processo pode resultar na diminuição, aumento ou manutenção da resposta emocional, dependendo dos objetivos individuais. Dada a associação de déficits nessa habilidade com vários transtornos psiquiátricos, a regulação emocional é considerada um fenômeno transdiagnóstico (Aldao 2012).

Assim, a capacidade bem-sucedida de regular emoções parece ser um requisito fundamental para um funcionamento adaptativo (Gross et al. 2006). O processo de regulação

emocional de cada indivíduo pode se manifestar de maneira automática ou controlada, consciente ou inconsciente, que engloba tanto processos extrínsecos quanto intrínsecos (Thompson 1994; Gross et al. 2006). Essa dinâmica também é caracterizada como uma das diversas formas de regulação afetiva, representando uma tentativa de modificar algum aspecto da interação entre o indivíduo e o ambiente (Gross et al. 2006).

A partir da revisão de Gratz e Roemer, conceitou-se a relevância clínica da regulação emocional, visando o desenvolvimento e validação de uma medida para avaliar dificuldades neste domínio (Gratz e Roemer 2004). Após essa análise, foi determinado que a regulação emocional compreende: a) consciência e compreensão das emoções, b) aceitação de respostas emocionais, c) habilidade para controlar impulsos ou comportamentos inadequados e agir de acordo com metas desejadas diante de emoções negativas e, d) capacidade de empregar estratégias de regulação emocional adequadas à situação, demonstrando flexibilidade para modular as respostas emocionais conforme necessário para atender aos objetivos individuais e às exigências do contexto (Gratz e Roemer 2004). Assim, a ausência de uma ou de todas essas categorias indicaria a presença de dificuldades na regulação emocional, caracterizada como desregulação emocional (Gratz e Roemer 2004).

A desregulação emocional está associada a diversos efeitos prejudiciais para a saúde mental e o bem-estar geral. Entre os malefícios possíveis em pessoas com desregulação emocional, observa-se: relacionamentos interpessoais prejudicados, comportamentos impulsivos, baixo desempenho acadêmico e profissional, piora da saúde física e piora na qualidade de vida (Sheppes et al. 2015).

Indivíduos com TAG frequentemente experimentam dificuldades em regular suas emoções, manifestando respostas emocionais intensas e persistentes diante de estressores cotidianos (Mennin e Fresco 2010; Tsypes et al. 2013). Essa desregulação emocional pode se manifestar através de sintomas como preocupação excessiva, irritabilidade, tensão muscular e

dificuldade em relaxar. Além disso, a desregulação emocional pode contribuir para um ciclo de preocupação ruminativa, exacerbando os sintomas ansiosos e perpetuando o ciclo de estresse crônico característico do TAG. Por outro lado, a própria ansiedade pode dificultar ainda mais a regulação emocional, criando um ciclo de retroalimentação negativa que torna a intervenção terapêutica desafiadora (Deleurme et al. 2023).

2.5.1 Escala de Dificuldades na Regulação Emocional

A Escala de Dificuldades na Regulação Emocional (do inglês *Difficulties in Emotion Regulation Scale*, DERS) é composta por 36 itens com respostas que variam em uma escala tipo Likert de 5 pontos (Gratz e Roemer 2004). Os autores da escala conduziram uma análise fatorial exploratória para investigar sua estrutura fatorial e os resultados indicaram que a regulação emocional foi melhor apresentada incluindo seis dimensões (Gratz e Roemer 2004). Esses seis fatores foram identificados como: dificuldade em aceitar respostas emocionais (não aceitação, 6 itens), falta de consciência emocional (consciência, 5 itens), acesso limitado a estratégias de regulação emocional (estratégias, 8 itens), dificuldades em envolver-se em comportamento direcionado a objetivos quando emocionalmente excitado (metas, 5 itens), dificuldades com controle de impulsos (impulso, 6 itens) e falta de clareza emocional (clareza, 5 itens) (Gratz e Roemer 2004).

Uma adaptação brasileira da DERS foi elaborada e identificou evidências que sustentam a estrutura original de seis fatores proposta pelos desenvolvedores do instrumento. Além disso, a versão brasileira da DERS demonstrou uma validade convergente apropriada, mostrando associações positivas com alexitimia, empatia afetiva e traços de personalidade desadaptativos, enquanto apresentou uma correlação negativa com empatia cognitiva (Miguel et al. 2017).

2.6 Atenção plena (Mindfulness)

Desde a década de 70 no ocidente, as práticas de meditação estão ganhando mais visibilidade e interesse nas intervenções clínicas e psicológicas como forma de promover a autorregulação (Shapiro et al. 2006; Ludwig e Kabat-Zinn 2008; Kabat-Zinn 2019). Ao longo de mais de 2.500 anos, a prática da atenção plena tem suas origens nas tradições e filosofias budistas, visando aprimorar vários aspectos da mente. Essa abordagem está integrada a uma base ética abrangente com o propósito de aliviar o sofrimento e fomentar a compaixão (Kabat-Zinn 2003; Ludwig e Kabat-Zinn 2008). Porém, é importante destacar que a atenção plena transcende o contexto budista, estando presente em diversas tradições e ensinamentos, antecedendo até mesmo o domínio da psicologia (Ludwig e Kabat-Zinn 2008).

A clássica definição de *mindfulness* é “a consciência que emerge ao prestar atenção propositalmente, no momento presente, e sem julgar o desenrolar da experiência momento a momento” (Kabat-Zinn 2019). Entretanto, não é apenas um esvaziamento da mente, um treino de atenção ou uma prática relaxante. Implica manter uma consciência atenta e compaixão em relação a tudo que se manifesta na consciência, a cada momento. Seu conceito engloba características específicas da atenção que devem ser desenvolvidas.

As intervenções baseadas em *mindfulness* (MBIs, do inglês *Mindfull Based Interventions*) são difundidas através de protocolos ou programas, em geral de oito semanas de duração. Os programas são compostos por diferentes práticas que se concentram no desenvolvimento de diferentes facetas da atenção plena e podem diferir um pouco no procedimento, mas compartilham o objetivo principal (Bishop 2002).

Em relação à ansiedade não patológica, os MBIs parecem ser eficazes para reduzir os sintomas de ansiedade em indivíduos saudáveis (Khoury et al. 2015). No entanto, os estudos que avaliam a eficácia dos MBIs na ansiedade patológica são conflitantes (Strauss et al. 2014).

Seis estudos anteriores investigaram o papel dos MBIs no tratamento de pacientes com TAG (Kabat-Zinn et al. 1992; Evans et al. 2008; Kim et al. 2009; Asmaee Majid et al. 2012; Hoge et al. 2013; Wong et al. 2016); dois incluíram participantes com transtornos de ansiedade diferentes do TAG (Kabat-Zinn et al. 1992; Kim et al. 2009), e um avaliou MBIs adjuvantes à farmacologia (Kim et al. 2009). Três ensaios clínicos randomizados (ECR) já avaliaram MBIs no tratamento do TAG (Kim et al. 2009; Hoge et al. 2013; Wong et al. 2016). Estes estudos sugerem que o MBI pode ser benéfico sobre os sintomas de ansiedade no TAG.

Neste trabalho falaremos de uma intervenção MBI chamada *Body in Mind Training* (BMT), que é um protocolo que combina neurociências, atenção plena, cognição incorporada, psicologia e princípios do *tai chi*. Além disso, incorpora movimentos corporais suaves e sem julgamento para aprimorar os sinais de propriocepção e facilitar a concentração (Russell 2011).

2.7 Tratamentos medicamentosos

A fluoxetina é considerada um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) e é amplamente reconhecida por sua eficácia no tratamento dos sintomas da depressão em seres humanos (Edwards e Anderson 1999; Baldwin et al. 2012; Slee et al. 2019).

Uma revisão sistemática e metanálise foi realizada em ECRs em pacientes ambulatoriais adultos com TAG para verificar a eficácia (diferença média na mudança na pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton) e aceitabilidade (interrupções do estudo por qualquer causa). As análises compararam nove medicamentos (duloxetina, escitalopram, fluoxetina, lorazepam, paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina e venlafaxina). Nas metanálises primárias probabilísticas de tratamento misto, a fluoxetina foi classificada em primeiro lugar em termos de resposta e remissão (probabilidade de 62,9% e 60,6%, respectivamente) e a sertralina foi classificada em primeiro lugar em termos de aceitabilidade (49,3%). Este estudo mostrou que

a fluoxetina (em termos de resposta e remissão) parece ter algumas vantagens sobre outros tratamentos (Slee et al. 2019).

Como ocorre com outros ISRS, a fluoxetina pode produzir uma série de reações adversas (Messiha 1993). Uma metanálise de 20 estudos comparativos de curto prazo de 5 ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) não mostrou nenhuma diferença na eficácia entre os compostos individuais, mas um início de ação mais lento da fluoxetina. Houve sugestões de que a fluoxetina causava mais agitação, perda de peso e reações dermatológicas do que os outros ISRS (Edwards e Anderson 1999).

2.8 Inferência causal

A inferência causal pode ser considerada a ciência que é capaz de inferir a magnitude e a presença das relações de causa e efeito através dos dados. Em outras palavras, é o estudo de como a variação de uma variável influencia a mudança de outra, ou também, se existem outros fatores que estão relacionados no resultado da associação (Rothman e Greenland 2005).

As ideias mais básicas sobre a causalidade são observadas diretamente pelo indivíduo, fazendo com que o resultado seja limitado. No geral, são observadas causas com efeitos visíveis no momento. Como exemplo, pode-se citar o interruptor de energia, ao qual a luz acende quando acionado. Logo, passa a impressão de que a ativação do interruptor é a única causa para a luz acender. Entretanto, diversas questões estão envolvidas como a fiação, a lâmpada e a energia elétrica. O interruptor é uma parte do processo para acender a luz (Rothman e Greenland 2005).

Distinguir associação de causalidade é crucial na análise de dados. A associação refere-se a uma correlação entre variáveis, indicando que a variação em uma delas está relacionada à variação na outra. No entanto, essa ligação não implica necessariamente de uma relação de

causa e efeito. Para ter causalidade, é importante demonstrar não somente a associação, mas também a existência de um mecanismo causal plausível e a exclusão de outros possíveis fatores explicativos (Holland 1986).

Os primeiros passos do estudo da causalidade foram dados pela filosofia, sendo restrita nesta área por muitos anos (Holland 1986). No século IV a.C., Aristóteles já buscava estabelecer relações causais em seus estudos e determinou quatro vertentes: a causa material, a causa formal, a causa eficiente e a causa final. Ou seja, Aristóteles enfatizou a causa ao invés do efeito produzido, explicando a ocorrência dos acontecimentos. Sendo assim, o interesse na investigação de causalidade é antigo. Logo, pode-se citar como importante marco para o início do entendimento de causalidade os estudos de Aristóteles (Barata 1997).

Em 1882, foi introduzido o postulado de Koch, um dos estudos mais reconhecidos sobre as causas de doenças (Evans 1978). Este postulado consiste em um conjunto de quatro critérios estabelecidos por Robert Koch para determinar a relação causal entre um microrganismo e uma doença. Embora o postulado de Koch forneça argumentos razoáveis para afirmar que um determinado agente causou a doença, sua não conformidade não exclui esta hipótese (Luiz e Struchiner 2002). Foi dessa maneira que Koch identificou as bactérias responsáveis por várias doenças infecciosas, como tuberculose, difteria e febre tifóide (Fletcher et al. 1996).

Em 1965, de forma equivalente, Hill propôs alguns aspectos que auxiliam o pesquisador a entender se a associação observada pode ser considerada causal. Tem como aspectos a temporalidade, evidência experimental, plausibilidade, coerência, analogia, força, consistência e especificidade (Rubin 1974).

Apesar de suas limitações, os postulados propostos por Koch e os critérios de Hill foram fundamentais para os estudos das etiologias das doenças na epidemiologia (Barata 1997). Após Koch e Hill, diferentes métodos e abordagens sobre a inferência causal foram consolidados a

partir da década de 70 através de importantes contribuições de estudos observacionais (Rubin 1974, 1978; Holland 1986; Robins 1986, 1987).

O modelo de desfechos potenciais foi pioneiro ao colocar em prática as ideias discutidas por Fisher e Neyman no estudo de causa. Pode-se supor dois níveis de tratamento, onde $A_i = a$ é a variável que indica o nível de tratamento de cada indivíduo, sem importar qual a exposição do indivíduo. Isto é, $A_i = 1$ indica que o indivíduo i foi exposto ao tratamento e $A_i = 0$, que o participante foi exposto ao controle. Em estudos que foram randomizados, o pesquisador conhece A_i e os indivíduos são alocados por meio da randomização. Em estudos não controlados, A_i pode ser determinado por fatores que não estão no controle do experimentador. Independente do caso, a principal característica de causa no modelo é que para cada indivíduo, o valor de A_i poderia ter sido diferente (Holland 1986).

Para inferência causal, é importante que cada indivíduo seja potencialmente exposto a qualquer uma das causas. O conceito de desfechos potenciais ajuda na compreensão dos possíveis acontecimentos que poderiam ocorrer caso o desfecho observado fosse diferente do que ocorreu (Holland 1986).

Nos desfechos potenciais, uma variável de resposta Y mede o efeito da causa. Os valores das variáveis são potencialmente afetados pela causa específica, $A_i = 1$ ou $A_i = 0$, dependendo do que o indivíduo está exposto. Ou seja, pode-se afirmar que as causas possuem efeitos, que é a base da causalidade. Para representar os eventos no modelo, é necessária uma variável para indicar o desfecho potencial, Y_i^a representa as duas respostas em potencial. Pode-se interpretar esses valores como, para um determinado indivíduo i , Y_i^0 é o valor se o indivíduo fosse exposto ao controle e Y_i^1 é o valor da resposta se o mesmo indivíduo fosse exposto ao tratamento (Holland 1986).

A diferença entre Y_i^1 e Y_i^0 é o efeito do tratamento em i , que é medido por Y e em relação ao controle. De acordo com Holland, o tratamento causa o efeito Y_i^1 e Y_i^0 no indivíduo i , ou seja,

a diferença é o efeito causal do tratamento (relativo ao controle) em i , que é medido por Y . Porém, Holland afirma que não é possível observar o efeito do tratamento em i , ou seja, o valor de Y_i^1 e Y_i^0 no mesmo indivíduo. Este problema é conhecido como o problema fundamental da inferência causal (Holland 1986).

Existem duas soluções para resolver este problema, a científica e a estatística. Na solução científica é necessário verificar as suposições de invariância e homogeneidade entre as variáveis estudadas (Holland 1986). Já a solução estatística trabalha com o efeito causal médio da população, ou seja, o valor esperado da diferença entre Y_i^1 e Y_i^0 nos indivíduos da população:

$$T = E(Y_i^1 - Y_i^0)$$

onde T é o efeito médio causal (Holland 1986). É indispensável assumir que os desfechos potenciais são comparáveis entre os grupos de exposição para estimar T . Em um experimento aleatorizado, como a atribuição dos indivíduos aos grupos de tratamento é ao acaso, essa suposição é aceitável. Porém, em um estudo observacional essa suposição não é realista, mas é adaptável. Dentro de um mesmo estrato com um conjunto de covariáveis mensuradas por C , os diferentes grupos de exposição tornam-se comparáveis aos seus desfechos potenciais. Pode-se chamar essa suposição de ausência de confundimento não observado na relação entre A e Y , ou intercambiabilidade. A suposição de consistência indica que se um indivíduo é exposto ao nível $A = a$, logo o desfecho observado Y é igual ao desfecho potencial Y^a . Assim, os desfechos potenciais Y_i^a são independentes do nível atribuído da variável de exposição dentro de um estrato definido por C (Holland 1986). As suposições de consistência e intercambiabilidade condicional resultam na seguinte identificação do efeito causal médio populacional:

$$\begin{aligned} T &= E(Y_i^1 - Y_i^0) \\ &= E\left(E(Y_i^1 - Y_i^0 | C)\right) \\ &= E\left(E(Y_i^1 | C) - E(Y_i^0 | C)\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= E\left(E(Y_i^1|A = 1, C) - E(Y_i^0|A = 0, C)\right) \\
&= E\left(E(Y_i|A = 1, C) - E(Y_i|A = 0, C)\right)
\end{aligned}$$

O resultado acima demonstra como informações sobre diferentes indivíduos que podem ser observados podem ser usadas para adquirir conhecimento sobre T. Nota-se que a última igualdade possui apenas variáveis observadas, fornecendo assim uma quantidade estimável. É muito importante a forma que os indivíduos seriam atribuídos para exposição ao tratamento ou ao controle e está relacionado ao desenvolvimento de um bom planejamento estatístico do experimento. O efeito causal não observável em um indivíduo específico pelo efeito causal médio do tratamento é substituído pela solução estatística, sendo assim, factível fazer uma estimativa para uma população (Holland 1986).

Por fim, é importante ressaltar que a inferência causal exerce um papel crucial em diferentes áreas, desde a pesquisa científica até a determinação de políticas públicas. Entender as relações causais permite prever eventos, ou seja, aumenta os avanços na ciência (Holland 1986).

2.9 Diagramas causais

Os grafos acíclicos dirigidos ou diagramas causais (DAGs, do inglês *Direct Acyclic Graphs*) são representações gráficas de relações causais ou questões de pesquisa, que auxiliam o entendimento do quadro conceitual, assim como as possíveis associações entre as variáveis do estudo. Sendo assim, os diagramas causais ajudam a minimizar os erros mais comuns na análise causal, refletindo de forma positiva na estimação não viesada dos seus efeitos e tornando de mais fácil entendimento a linguagem matemática em relações causais mais compreensíveis (Greenland et al. 1999; Rothman e Greenland 2005).

Os DAGs são muito úteis na organização visual das variáveis para o quadro conceitual da questão de pesquisa, especificando os pressupostos de cada variável como confundidoras, mediadoras ou colisoras. Também, é possível identificar o conjunto mínimo de variáveis necessárias para ajustar o modelo multivariável com a estimação não viesada de efeitos causais e análise de mediação (Rothman e Greenland 2005; Petersen et al. 2006; Cortes et al. 2016).

Os DAGs são formados por vértices ou nós (*nodes* em inglês) que correspondem às variáveis do modelo. As arestas ou ligações (*links* em inglês) são representadas por flechas e fazem a ligação dessas variáveis, explicando a forma como as variáveis se relacionam (Greenland et al. 1999; Iacobucci 2009; Cortes et al. 2016).

O caminho direto é definido quando uma variável X afeta Y diretamente, ou seja, existe uma flecha de X para Y . Quando o caminho de X para Y passa por outras variáveis é chamado de caminho indireto. As flechas vão possuir sempre a mesma direção, por isso chamadas de caminho direcionado. Já o termo acíclico está relacionado com o fato de não existir nenhum caminho de setas que retornam para a mesma variável de origem, portanto, não tem ciclos nos caminhos (Rothman e Greenland 2005).

A Figura 1 demonstra um exemplo de DAG em que X afeta Y por meio de uma variável mediadora M , o efeito de confundimento C sobre X e Y e a variável colisora Z .

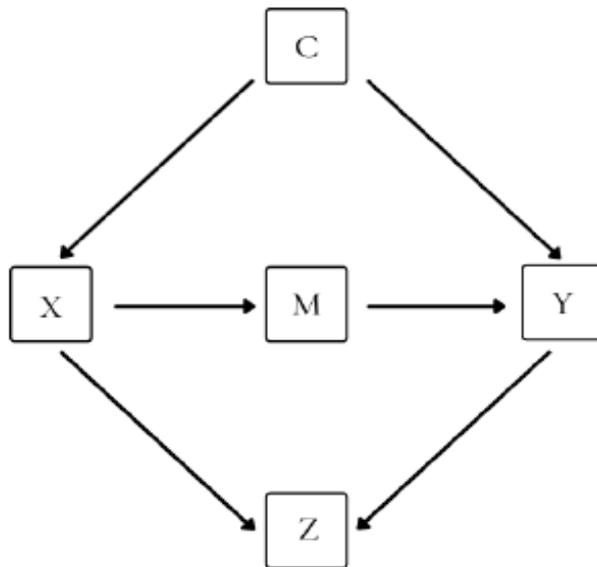


Figura 1: DAG com mediador, colisor e confundidor

As definições das variáveis do DAG apresentado na Figura 1 são:

- Y: variável resposta ou desfecho;
- X: variável de exposição;
- M: variável mediadora;
- C: confundidora;
- Z: colisora.

Outra questão importante de ressaltar é que o condicionamento com variáveis inadequadas pode resultar em novas fontes de viés. Por exemplo, uma variável mediadora pode bloquear caminhos do efeito do estudo ou também, uma variável colisora desbloquear novos caminhos de viés (Rothman e Greenland 2005).

2.10 Análise de mediação

A análise de mediação em inferência causal está a cada dia ganhando maior relevância e é utilizada em diferentes áreas como epidemiologia, ciências sociais, psicologia e economia. É importante para determinar o porquê algumas variáveis influenciam outras, contribuindo para um entendimento mais aprofundado das relações causais em contextos complexos (VanderWeele 2015). Os principais modelos na análise de mediação são o modelo contrafactual ou de respostas potenciais (VanderWeele 2015) e os modelos lineares de equações estruturais abordados por Baron e Kenny (Baron e Kenny 1986) e MacKinnon (MacKinnon 2007).

Pode-se definir o mediador como uma variável intermediária no caminho causal, que fornece melhores explicações das relações causais entre duas variáveis, possibilitando a identificação de mecanismos da causalidade. Ou seja, explica como a causa afeta o desfecho (VanderWeele et al. 2014). A análise de mediação possui diversas motivações, entre elas o aprimoramento de uma intervenção que tenha efeito benéfico e que seu efeito passa pelo caminho do mediador, contextos em que não é possível intervir diretamente na exposição, mas é possível intervir em efeitos intermediários ou até mesmo quando se objetiva tornar mais plausível a afirmação de que a exposição de fato causa o desfecho em primeiro lugar (VanderWeele et al. 2014).

O efeito indireto ou mediado é o efeito da causa no desfecho que possui um fator intermediário. Já o efeito direto ou não mediado é o efeito da causa no desfecho que não se deve a este mediador. Por fim, é possível definir como análise de mediação as técnicas estatísticas que avaliam e medem a intensidade do efeito indireto e direto (VanderWeele et al. 2014).

A forma mais simples de um modelo de mediação pode ser visualizada na Figura 2, onde A representa a exposição, M é o mediador e Y é o desfecho (VanderWeele 2015).

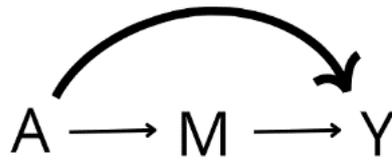


Figura 2: Diagrama causal sem confundimento

Ao testar empiricamente um processo causal que envolve mediação, o foco principal é a estimativa e interpretação dos efeitos diretos e indiretos, em conjunto com a realização de testes inferenciais. Para derivar esses efeitos, é necessário também estimar os componentes do efeito indireto, ou seja, o efeito de X sobre M e o efeito de M sobre Y (Hayes 2013).

Como existem duas variáveis dependentes, são necessários dois modelos lineares, um para cada dependente (Hayes 2013). Este diagrama estatístico representa duas equações:

$$M = i_M + aX + e_M \quad (1)$$

$$Y = i_Y + c'X + bM + e_Y \quad (2)$$

onde i_M e i_Y são constantes de regressão, M e Y são erros na estimativa de M e Y , respectivamente, e a , b e c' são os coeficientes de regressão atribuídos às variáveis antecedentes do modelo na estimativa dos consequentes. Os coeficientes do modelo são considerados estimativas das influências causais presumidas de cada variável do sistema sobre as demais, e o objetivo analítico é estimar esses coeficientes, combiná-los e interpretá-los (Hayes 2013).

Os efeitos diretos e indiretos dividem perfeitamente como as diferenças em X são mapeadas para as diferenças em Y , o efeito total de X é denotado como c . O efeito total c quantifica quanto dois casos que diferem em uma unidade em X são estimados como diferentes em Y (Hayes 2013). Ou seja,

$$c = [\hat{Y} | (X = x)] - [\hat{Y} | (X = x - 1)]$$

Em um modelo de mediação simples, c pode ser derivado estimando Y apenas a partir de X :

$$Y = i_{Y*} + cX + e_{Y*}$$

A soma dos efeitos diretos e indiretos quantifica o quanto se estima que dois casos que diferem em uma unidade em X diferem em Y (Hayes 2013).

É importante lembrar que a relação matemática $c = c' + ab$ é aplicada quando Y e M são estimados utilizando regressão OLS, ou seja, analisados como variáveis contínuas com o critério OLS para maximizar o ajuste do modelo. Esta relação também é válida ao utilizar um modelo de resultados contínuos baseado em máxima verossimilhança (Hayes 2013).

Na equação 1, c' estima o efeito direto de X sobre Y . Uma interpretação geral do efeito direto é que dois casos que são iguais, mas que diferem em uma unidade em X , são estimados como diferindo em c' unidades em Y (Hayes 2013). Formalmente,

$$c' = [\hat{Y} | (X = x, M = m)] - [\hat{Y} | (X = x - 1, M = m)] \quad (3)$$

Em outras palavras, para dois casos com $M = m$, mas que diferem em uma unidade em X , c' é o valor estimado de Y para o caso com $X = x$ menos o valor estimado de Y para o caso com $X = x - 1$. Como pode ser determinado observando a equação 3, o sinal de c' indica se o caso uma unidade acima em X é estimado como sendo maior ($c' = +$) ou menor ($c' = -$) em Y . Deste modo, um efeito direto positivo significa que o caso mais alto em X é estimado como sendo mais alto em Y , enquanto um efeito direto negativo significa que o caso mais alto em X é estimado como sendo mais baixo em Y . Isto é equivalente ao que na análise dos termos de covariância é chamado de diferença média ajustada (Hayes 2013).

Para a definição do efeito indireto, é necessário mostrar as estimativas de a e b nas equações 1 e 2. Neste modelo, a quantifica quanto dois casos que diferem em uma unidade em X são estimados como diferentes em M , com o sinal determinando se o caso mais alto em X é estimado como sendo mais alto (+) ou mais baixo (-) em M (Hayes 2013). Isso é,

$$a = [\hat{M} | (X = x)] - [\hat{M} | (X = x - 1)]$$

O coeficiente b da equação 2 tem uma interpretação análoga a c' , exceto com M como antecedente. Estima-se que dois casos que diferem em uma unidade em M , mas que são iguais

em X , diferem em b unidades em Y (Hayes 2013). Assim como acontece com a e c' , o sinal de b determina se o caso mais alto em M é estimado como mais alto (+) ou inferior (-) em Y :

$$b = [\hat{Y} | (M = m, X = x)] - [\hat{Y} | (M = m - 1, X = x)]$$

O efeito indireto de X sobre Y através de M é o produto de a e b . O efeito indireto nos diz que dois casos que diferem em uma unidade em X são estimados como diferindo em ab unidades em Y como resultado do efeito de X sobre M , que por sua vez afeta Y . O efeito indireto será positivo (ou seja, o caso mais alto em X é estimado como sendo mais alto em Y) se a e b forem ambos positivos ou negativos, ao passo que será negativo (o que significa que o caso mais alto em X é estimado como mais baixo em Y) se a ou b , mas não ambos, é negativo (Hayes 2013).

Os efeitos direto e indireto fundamentados no modelo contrafactual podem ser estimados a partir dos modelos de regressão, desde que algumas suposições sobre confundidores sejam atendidas e os modelos estatísticos sejam especificados corretamente (Hayes 2013).

Uma das suposições nos modelos anteriores é a inexistência de interação entre o mediador e a exposição (Hayes 2013).

Para as estimativas de efeito possuam interpretação causal, é necessário realizar o controle das variáveis de confusão. São necessárias algumas suposições (VanderWeele 2015):

- Suposição 1: se possui variáveis confundidoras no caminho entre a exposição e o desfecho, são consideradas nas equações de regressão. Em outras palavras, não existe confundimento não medido na exposição-desfecho. É atendida de a exposição for randomizada;
- Suposição 2: se possui variáveis confundidoras no caminho entre o mediador e o desfecho, são consideradas nas equações de regressão. Ou seja, não há confundimento não medido da relação mediador-desfecho;

- Suposição 3: não pode ter confundimento sem medição na exposição-mediador;
- Suposição 4: não pode ter confundidor no mediador-desfecho afetado pela exposição.

Outra suposição é de que a exposição influencia o mediador e a exposição e o mediador influenciam o resultado. Ou seja, a mediação é uma hipótese causal, que é o ponto de partida comum, independentemente de quais abordagens metodológicas são utilizadas para avaliar a hipótese (Stuart et al. 2022).

A análise de mediação também faz as suposições padrão do modelo linear geral (ou seja, linearidade, normalidade, homogeneidade da variância dos erros e independência dos erros). Portanto, é fortemente aconselhável verificar estes pressupostos antes de realizar uma análise de mediação (Kraemer et al. 2002; Pearl 2014).

2.11 PROCESS

A macro PROCESS foi criada por Hayes e simplifica diversas análises computacionalmente. Está disponível gratuitamente em www.processmacro.org e pode ser utilizada em SPSS, SAS e R. Essa macro é constantemente atualizada e está ganhando maior popularidade na última década (Yousaf et al. 2016; Díez-Fernández et al. 2017; García-Hermoso et al. 2018; Abu-Bader e Jones 2021).

PROCESS é uma ferramenta computacional para mediação, moderação e análise de processo condicional baseada em análise de caminho variável observado. Estima coeficientes de modelos, erros padrão, valores t e p e intervalos de confiança usando regressão OLS, assim como, o PROCESS gera efeitos diretos e indiretos em modelos de mediação, efeitos condicionais em modelos de moderação, efeitos indiretos condicionais em modelos de processos condicionais e índices de mediação moderada, mediação parcial moderada, mediação condicional moderada e mediação moderada múltipla. PROCESS possui vários métodos para

testar interações de duas e três vias e pode construir *bootstrap* percentil e intervalos de confiança de Monte Carlo para efeitos indiretos. Nos modelos de mediação, diversas variáveis mediadoras podem ser especificadas para operar em paralelo, em série ou combinações de em paralelo e em série. Modelos pré-programados podem ser modificados ou um modelo personalizado pode ser construído do zero. Erros padrão consistentes com heterocedasticidade estão disponíveis para inferência sobre os coeficientes do modelo, no teste de Sobel e na construção de intervalos de confiança de Monte Carlo para efeitos indiretos, e ao testar e sondar interações na análise de moderação. Os caminhos em modelos de processos condicionais podem ser estimados como moderados por uma ou duas variáveis, de forma aditiva ou multiplicativa. Também estão disponíveis intervalos de confiança *bootstrap* para todos os coeficientes do modelo (Hayes 2013).

Diferente do método apresentado pelo PROCESS (Hayes 2013), a metodologia de VanderWeele permite que X e M interajam em um modelo de mediação, independentemente de haver evidência empírica para tal interação, o que aumenta a complexidade da análise. Isso requer a introdução de novos termos, como efeitos diretos e indiretos naturais, puros e controlados. A matemática dessa abordagem se fundamenta na metodologia contrafactual ou de resultados potenciais da análise causal (Hayes 2013).

3 OBJETIVOS

A seguir, apresentaremos os objetivos do estudo.

3.1 Objetivo Geral

Compreender o papel da SA na desregulação emocional de indivíduos com TAG através de análise de mediação em um ensaio clínico randomizado paralelo de três braços e com cegamento simples.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar os efeitos direto e indireto da SA na desregulação emocional em indivíduos com TAG, mediado pela FP;
- Estimar os efeitos direto e indireto da SA na desregulação emocional em indivíduos com TAG, mediado pela ruminação;
- Estimar os efeitos direto e indireto dos grupos de intervenção na desregulação emocional, mediado pela SA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abela JRZ, Hankin BL. Rumination as a vulnerability factor to depression during the transition from early to middle adolescence: A multiwave longitudinal study. *Journal of Abnormal Psychology*. 2011;120(2):259–71.

Abu-Bader S, Jones TV. Statistical Mediation Analysis Using the Sobel Test and Hayes SPSS Process Macro [Internet]. Rochester, NY; 2021 [citado 5 de abril de 2024]. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=3799204>

Aldao A. Emotion regulation strategies as transdiagnostic processes: A closer look at the invariance of their form and function = Estrategias de regulación emocional como procesos transdiagnósticos: Una visión más detenida sobre la invarianza de su forma y función. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*. 6 de fevereiro de 2012;17:261.

Allan NP, Capron DW, Raines AM, Schmidt NB. Unique relations among anxiety sensitivity factors and anxiety, depression, and suicidal ideation. *J Anxiety Disord*. março de 2014;28(2):266–75.

Alloy LB, Black SK, Young ME, Goldstein KE, Shapero BG, Stange JP, et al. Cognitive Vulnerabilities and Depression versus Other Psychopathology Symptoms and Diagnoses in Early Adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol*. setembro de 2012;41(5):539–60.

American Psychiatric Association, organizador. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.

Asmaee Majid S, Seghatoleslam T, Homan H, Akhvast A, Habil H. Effect of Mindfulness Based Stress Management on Reduction of Generalized Anxiety Disorder. *Iran J Public Health*. 1º de outubro de 2012;41(10):24–8.

Baek IC, Lee EH, Kim JH. Differences in anxiety sensitivity factors between anxiety and depressive disorders. *Depress Anxiety*. outubro de 2019;36(10):968–74.

Baldwin DS, Allgulander C, Bandelow B, Ferre F, Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry*. outubro de 2012;13(7):510–6.

Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. setembro de 2015;17(3):327–35.

Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. junho de 2017;19(2):93–107.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.

Barata RB. Causalidade e epidemiologia. *Hist cienc saude-Manguinhos*. junho de 1997;4:31–49.

Barbosa LM, Murta SG. Propriedades psicométricas iniciais do Acceptance and Action Questionnaire - II - versão brasileira. *Psico-USF*. abril de 2015;20:75–85.

Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1986;51(6):1173–82.

de Beurs E, Beekman AT, Deeg DJ, Van Dyck R, van Tilburg W. Predictors of change in anxiety symptoms of older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Psychol Med*. maio de 2000;30(3):515–27.

Bishop SR. What do we really know about mindfulness-based stress reduction? *Psychosom Med*. 2002;64(1):71–83.

Bj C, Mw E, P F, Jr W. Anxiety sensitivity and major depression: examination of affective state dependence. *Behaviour research and therapy* [Internet]. novembro de 2001 [citado 29 de janeiro de 2024];39(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11686269/>

Blais MA, Otto MW, Zucker BG, McNally RJ, Schmidt NB, Fava M, et al. The anxiety sensitivity index: item analysis and suggestions for refinement. *J Pers Assess*. outubro de 2001;77(2):272–94.

Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behav Ther*. dezembro de 2011;42(4):676–88.

Chawla N, Ostafin B. Experiential avoidance as a functional dimensional approach to psychopathology: an empirical review. *J Clin Psychol*. setembro de 2007;63(9):871–90.

Cortes TR, Faerstein E, Struchiner CJ. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. *Cad Saúde Pública*. 8 de agosto de 2016;32:e00103115.

Costa M de A, Gonçalves FG, Tatton-Ramos T, Fonseca NK de O da, Schwinn JK, Alves SG, et al. A Three-Arm Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of a Mindfulness-Based Intervention with an Active Comparison Group and Fluoxetine Treatment for Adults with Generalized Anxiety Disorder. *Psychother Psychosom*. 2021;90(4):269–79.

Costa M de A, Russell TA, Gosmann NP, Gonçalves F, Tatton-Ramos T, de Oliveira FB, et al. Mechanisms of improvement in generalized anxiety disorder: A mediation and moderated mediation analysis from a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Psychology*. 2023;62(1):196–208.

Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci*. junho de 2017;19(2):107–16.

Dar KA, Iqbal N. Worry and rumination in generalized anxiety disorder and obsessive compulsive disorder. *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied*. 2015;149(8):866–80.

Deacon B, Abramowitz J. Anxiety sensitivity and its dimensions across the anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2006;20(7):837–57.

Deleurme KA, Parkinson SA, Penney AM. Generalized Anxiety Disorder: Does the Emotion Dysregulation Model Predict Symptoms Beyond the Metacognitive Model? *J Rat-Emo Cognitive-Behav Ther.* 1º de setembro de 2023;41(3):710–26.

DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med.* 2 de abril de 2019;170(7):ITC49–64.

Díez-Fernández A, Sánchez-López M, Nieto JA, González-García A, Miota-Ibarra J, Ortiz-Galeano I, et al. Relationship between cardiorespiratory fitness and blood pressure in young adults: a mediation analysis of body composition. *Hypertens Res.* maio de 2017;40(5):511–5.

Edwards JG, Anderson I. Systematic Review and Guide to Selection of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drugs.* 1º de abril de 1999;57(4):507–33.

El-Bar N, Laufer O, Yoran-Hegesh R, Paz R. Over-generalization in youth with anxiety disorders. *Soc Neurosci.* fevereiro de 2017;12(1):76–85.

Escocard MRPG. Propriedades psicométricas da Escala de Sensibilidade à Ansiedade Revisada. *Psicol clin.* 2008;20:217–217.

Escocard MRPG, Fioravanti-Bastos ACM, Landeira-Fernandez J. Anxiety Sensitivity Factor Structure Among Brazilian Patients with Anxiety Disorders. *J Psychopathol Behav Assess.* setembro de 2009;31(3):246–55.

Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture. *Am J Epidemiol.* outubro de 1978;108(4):249–58.

Evans S, Ferrando S, Findler M, Stowell C, Smart C, Haglin D. Mindfulness-based cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* maio de 2008;22(4):716–21.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Em: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais* [Internet]. 1996 [citado 15 de dezembro de 2023]. p. 281–281. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-18799>

García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Celis-Morales CA, Olloquequi J, Izquierdo M. Can physical activity attenuate the negative association between sitting time and cognitive function among older adults? A mediation analysis. *Exp Gerontol.* junho de 2018;106:173–7.

Gili M, Comas A, García-García M, Monzón S, Antoni SB, Roca M. Comorbidity between common mental disorders and chronic somatic diseases in primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(3):240–5.

Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci.* junho de 2017;19(2):159–68.

Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Braz J Psychiatry.* maio de 2007;29:s3–6.

Gratz KL, Roemer L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1º de março de 2004;26(1):41–54.

Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. janeiro de 1999;10(1):37–48.

Gross JJ. The Emerging Field of Emotion Regulation: An Integrative Review. *Review of General Psychology*. 1º de setembro de 1998;2(3):271–99.

Gross JJ, Muñoz RF. Emotion Regulation and Mental Health. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 1995;2(2):151–64.

Gross JJ, Richards JM, John OP. Emotion Regulation in Everyday Life. Em: Snyder DK, Simpson J, Hughes JN, organizadores. *Emotion regulation in couples and families: Pathways to dysfunction and health* [Internet]. Washington: American Psychological Association; 2006 [citado 22 de janeiro de 2024]. p. 13–35. Disponível em: <http://content.apa.org/books/11468-001>

Hankin BL, Young JF, Abela JRZ, Smolen A, Jenness JL, Gulley LD, et al. Depression from childhood into late adolescence: Influence of gender, development, genetic susceptibility, and peer stress. *J Abnorm Psychol*. novembro de 2015;124(4):803–16.

Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. New York, NY, US: Guilford Press; 2013. p. xvii, 507. (Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach).

Hayes SC, Gifford EV. The Trouble with Language: Experiential Avoidance, Rules, and the Nature of Verbal Events. *Psychol Sci*. 1º de maio de 1997;8(3):170–3.

Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther*. janeiro de 2006;44(1):1–25.

Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: An experiential approach to behavior change*. Nova York: Guilford Press; 1999.

Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2012. p. xiv, 402. (Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change, 2nd ed).

Hayes SC, Wilson KG, Gifford EV, Follette VM, Strosahl K. Experimental avoidance and behavioral disorders: a functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *J Consult Clin Psychol*. dezembro de 1996;64(6):1152–68.

Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am J Psychiatry*. setembro de 2004;161(9):1581–7.

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. maio de 1965;58(5):295–300.

- Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(1):72–90.
- Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, et al. Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation for Generalized Anxiety Disorder: Effects on Anxiety and Stress Reactivity. *J Clin Psychiatry*. agosto de 2013;74(8):786–92.
- Hoge EA, Ivkovic A, Fricchione GL. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment. *BMJ*. 27 de novembro de 2012;345:e7500.
- Holland PW. Statistics and Causal Inference. *Journal of the American Statistical Association*. 1986;81(396):945–60.
- Huffziger S, Kuehner C. Rumination, distraction, and mindful self-focus in depressed patients. *Behav Res Ther*. março de 2009;47(3):224–30.
- Iacobucci D. Structural Equations Modeling: Fit Indices, Sample Size, and Advanced Topics. *Journal of Consumer Psychology - J CONSUM PSYCHOL*. 3 de novembro de 2009;20.
- Joormann J. Attentional bias in dysphoria: The role of inhibitory processes. *Cognition and Emotion*. 2004;18(1):125–47.
- Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2003;10(2):144–56.
- Kabat-Zinn J. Foreword: Seeds of a necessary global renaissance in the making: the refining of psychology's understanding of the nature of mind, self, and embodiment through the lens of mindfulness and its origins at a key inflection point for the species. *Curr Opin Psychol*. agosto de 2019;28:xi–xvii.
- Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, Peterson LG, Fletcher KE, Pbert L, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. julho de 1992;149(7):936–43.
- Kashdan TB. Psychological Flexibility as a Fundamental Aspect of Health. *Clin Psychol Rev*. 1º de novembro de 2010;30(7):865–78.
- Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(2):103–20.
- Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly)different environments--revisited. *Br J Psychiatry Suppl*. junho de 1996;(30):68–75.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. junho de 2005;62(6):593–602.
- Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J Psychosom Res*. junho de 2015;78(6):519–28.

- Kim YW, Lee SH, Choi TK, Suh SY, Kim B, Kim CM, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy as an adjuvant to pharmacotherapy in patients with panic disorder or generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(7):601–6.
- Klietz M, Drexel SC, Schnur T, Lange F, Groh A, Paracka L, et al. Mindfulness and Psychological Flexibility are Inversely Associated with Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Brain Sci*. 20 de fevereiro de 2020;10(2):111.
- Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, Agras WS. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. outubro de 2002;59(10):877–83.
- Lask LS, Moyal N, Henik A. Rumination, emotional intensity and emotional clarity. *Conscious Cogn*. novembro de 2021;96:103242.
- Ludwig DS, Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. *JAMA*. 17 de setembro de 2008;300(11):1350–2.
- Luiz RR, Struchiner CJ. Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais [Internet]. Editora FIOCRUZ; 2002 [citado 18 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/p2qh6>
- Lyubomirsky S, Caldwell ND, Nolen-Hoeksema S. Effects of ruminative and distracting responses to depressed mood on retrieval of autobiographical memories. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1998;75(1):166–77.
- MacKinnon D. *Introduction to Statistical Mediation Analysis*. New York: Routledge; 2007.
- Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira R de O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. abril de 2003;25:65–74.
- Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. setembro de 2009;32(3):549–75.
- McLaughlin KA, Hatzenbuehler ML. Stressful life events, anxiety sensitivity, and internalizing symptoms in adolescents. *J Abnorm Psychol*. agosto de 2009;118(3):659–69.
- McWilliams LA, Stewart SH, MacPherson PS. Does the social concerns component of the anxiety sensitivity index belong to the domain of anxiety sensitivity or the domain of negative evaluation sensitivity? *Behav Res Ther*. outubro de 2000;38(10):985–92.
- Mennin DS, Fresco DM. Emotion regulation as an integrative framework for understanding and treating psychopathology. Em: *Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment*. New York, NY, US: The Guilford Press; 2010. p. 356–79.
- Messiha FS. Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(4):603–30.
- Metts AV, Roy-Byrne P, Stein MB, Sherbourne CD, Bystritsky A, Craske MG. Reciprocal and Indirect Effects Among Intervention, Perceived Social Support, and Anxiety Sensitivity Within a Randomized Controlled Trial for Anxiety Disorders. *Behavior Therapy*. 1º de janeiro de 2024;55(1):80–92.

- Miguel FK, Giromini L, Colombarolli MS, Zuanazzi AC, Zennaro A. A Brazilian Investigation of the 36- and 16-Item Difficulties in Emotion Regulation Scales. *J Clin Psychol.* setembro de 2017;73(9):1146–59.
- Mohammadkhani P, Pourshahbaz A, Kami M, Mazidi M, Abasi I. Anxiety Sensitivity Dimensions and Generalized Anxiety Severity: The Mediating Role of Experiential Avoidance and Repetitive Negative Thinking. *Iran J Psychiatry.* julho de 2016;11(3):140–6.
- Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Motrico E, Rodríguez-Morejón A, Fernández A, García-Campayo J, et al. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. *J Affect Disord.* outubro de 2014;168:337–48.
- Naragon-Gainey K. Meta-analysis of the relations of anxiety sensitivity to the depressive and anxiety disorders. *Psychol Bull.* janeiro de 2010;136(1):128–50.
- Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:275–97.
- Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol.* novembro de 1991;100(4):569–82.
- Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci.* setembro de 2008;3(5):400–24.
- Nutt DJ. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectr.* janeiro de 2005;10(1):49–56.
- Pearl J. Interpretation and identification of causal mediation. *Psychological Methods.* 2014;19(4):459–81.
- Petersen ML, Sinisi SE, Laan MJ van der. Estimation of Direct Causal Effects. *Epidemiology.* 2006;17(3):276–84.
- Rector NA, Szacun-Shimizu K, Leybman M. Anxiety sensitivity within the anxiety disorders: disorder-specific sensitivities and depression comorbidity. *Behav Res Ther.* agosto de 2007;45(8):1967–75.
- Reiss S. *Theoretical Issues in Behavior Therapy.* Bootzin RR, organizador. Orlando: Academic Pr; 1985.
- Reiss S. Expectancy model of fear, anxiety, and panic. *Clinical Psychology Review.* 1º de janeiro de 1991;11(2):141–53.
- Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther.* 1986;24(1):1–8.
- Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svedsäter H, Locklear J, Mattered MS, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord.* outubro de 2012;140(2):103–12.

- Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical Modelling*. 1º de janeiro de 1986;7(9):1393–512.
- Robins JM. Addendum to “a new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect”. *Computers & Mathematics with Applications*. 1987;14(9–12):923–45.
- Roca M, Gili M, Garcia-Garcia M, Salva J, Vives M, Garcia Campayo J, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. dezembro de 2009;119(1–3):52–8.
- Rodriguez BF, Bruce SE, Pagano ME, Spencer MA, Keller MB. Factor structure and stability of the Anxiety Sensitivity Index in a longitudinal study of anxiety disorder patients. *Behav Res Ther*. janeiro de 2004;42(1):79–91.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95 Suppl 1:S144-150.
- Rubin DB. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology*. 1974;66(5):688–701.
- Rubin DB. Bayesian Inference for Causal Effects: The Role of Randomization. *The Annals of Statistics*. janeiro de 1978;6(1):34–58.
- Ruiz F. A review of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) empirical evidence: Correlational, experimental psychopathology, component and outcome studies. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*. 1º de março de 2010;10:125–62.
- Russell T. Body in mind training: mindful movement for severe and enduring mental illness. *British Journal of Wellbeing*. abril de 2011;2(4):13–6.
- Sahoo S, Mishra E, Premkumar M. Antidepressants in People With Chronic Liver Disease and Depression: When Are They Warranted and How to Choose the Suitable One? *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(4):101390.
- Salters-Pedneault K, Tull MT, Roemer L. The role of avoidance of emotional material in the anxiety disorders. *Applied and Preventive Psychology*. 2004;2(11):95–114.
- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med*. 23 de outubro de 2006;166(19):2109–16.
- Scaini S, Palmieri S, Caselli G, Nobile M. Rumination thinking in childhood and adolescence: a brief review of candidate genes. *Journal of Affective Disorders*. 1º de fevereiro de 2021;280:197–202.
- Scott KM, Bruffaerts R, Tsang A, Ormel J, Alonso J, Angermeyer MC, et al. Depression-anxiety relationships with chronic physical conditions: results from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord*. novembro de 2007;103(1–3):113–20.

- Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. *J Clin Psychol.* março de 2006;62(3):373–86.
- Sheppes G, Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:379–405.
- Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 23 de fevereiro de 2019;393(10173):768–77.
- Smits JAJ, Berry AC, Tart CD, Powers MB. The efficacy of cognitive-behavioral interventions for reducing anxiety sensitivity: a meta-analytic review. *Behav Res Ther.* setembro de 2008;46(9):1047–54.
- Spasojević J, Alloy LB. Who becomes a depressive ruminator? Developmental antecedents of ruminative response style. *Journal of Cognitive Psychotherapy.* 2002;16(4):405–19.
- Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 19 de novembro de 2015;373(21):2059–68.
- Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-Based Interventions for People Diagnosed with a Current Episode of an Anxiety or Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One.* 24 de abril de 2014;9(4):e96110.
- Stuart EA, Schmid I, Nguyen T, Sarker E, Pittman A, Benke K, et al. Assumptions Not Often Assessed or Satisfied in Published Mediation Analyses in Psychology and Psychiatry. *Epidemiol Rev.* 14 de janeiro de 2022;43(1):48–52.
- Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA.* 27 de dezembro de 2022;328(24):2431–45.
- Taylor S, Cox BJ. An expanded anxiety sensitivity index: evidence for a hierarchic structure in a clinical sample. *J Anxiety Disord.* 1998a;12(5):463–83.
- Taylor S, Cox BJ. Anxiety sensitivity: multiple dimensions and hierarchic structure. *Behav Res Ther.* janeiro de 1998b;36(1):37–51.
- Taylor S, Koch WJ, McNally RJ, Crockett DJ. Conceptualizations of anxiety sensitivity. *Psychological Assessment.* 1992;4(2):245–50.
- Taylor S, Koch WJ, Woody S, McLean P. Anxiety sensitivity and depression: How are they related? *Journal of Abnormal Psychology.* 1996;105(3):474–9.
- Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, Deacon B, Heimberg RG, Ledley DR, et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess.* junho de 2007;19(2):176–88.
- Thompson RA. Emotion regulation: a theme in search of definition. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1994;59(2–3):25–52.
- Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research.* 2003;27(3):247–59.

- Tsypes A, Aldao A, Mennin DS. Emotion dysregulation and sleep difficulties in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* março de 2013;27(2):197–203.
- Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet.* 16 de dezembro de 2006;368(9553):2156–66.
- VanderWeele T. *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction.* 1st edition. New York: Oxford University Press; 2015.
- VanderWeele TJ, Vansteelandt S, Robins JM. Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder. *Epidemiology.* março de 2014;25(2):300–6.
- Viana AG, Rabian B. Perceived attachment: Relations to anxiety sensitivity, worry, and GAD symptoms. *Behaviour Research and Therapy.* 2008;46(6):737–47.
- Watkins ER, Roberts H. Reflecting on rumination: Consequences, causes, mechanisms and treatment of rumination. *Behav Res Ther.* abril de 2020;127:103573.
- Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Affective, substance use, and anxiety disorders in persons with arthritis, diabetes, heart disease, high blood pressure, or chronic lung conditions. *Gen Hosp Psychiatry.* setembro de 1989;11(5):320–7.
- Wheaton MG, Deacon BJ, McGrath PB, Berman NC, Abramowitz JS. Dimensions of anxiety sensitivity in the anxiety disorders: evaluation of the ASI-3. *J Anxiety Disord.* abril de 2012;26(3):401–8.
- Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* julho de 2016;209(1):68–75.
- Yousaf HQ, Ali I, Sajjad A, Ilyas M. Impact of Internal Corporate Social Responsibility on Employee Engagement a Study of Moderated Mediation Model. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR).* 20 de dezembro de 2016;30(5):226–43.
- Zanon C, Borsa JC, Bandeira DR, Hutz CS. Relações entre pensamento ruminativo e facetas do neuroticismo. *Estud psicol (Campinas).* junho de 2012;29:173–81.
- Zanon C, Dellazzana-Zanon LL, Menga Junior E. Adaptação e Evidências de Validade da Escala de Resposta Ruminativa no Brasil. *Aval Psicol.* 15 de abril de 2018;17(2):170–9.
- Zinbarg RE, Barlow DH. Structure of anxiety and the anxiety disorders: A hierarchical model. *Journal of Abnormal Psychology.* 1996;105(2):181–93.
- Zinbarg RE, Barlow DH, Brown TA. Hierarchical structure and general factor saturation of the Anxiety Sensitivity Index: Evidence and implications. *Psychological Assessment.* 1997;9(3):277–84.

4 ARTIGO

Papel da flexibilidade psicológica e ruminação na associação entre a sensibilidade à ansiedade e desregulação emocional: uma análise de mediação em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada em um ensaio clínico randomizado

Gabriela Soares Rech¹; Marianna de Abreu Costa²; Gisele Gus Manfro^{3,4}; Vanessa Bielefeldt Leotti¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (UFRGS), Brasil.

² Anxiety Disorders Program (PROTAN), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Correspondência:

Gabriela Soares Rech

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar

CEP 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul

gabisoaresrech@gmail.com

Este artigo será submetido ao *Behaviour Research and Therapy*

5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo é o primeiro a examinar a causalidade entre a SA, FP/ruminação e a qualidade de vida/desregulação emocional. No estudo, não foram encontrados efeitos significativos de que a SA pode causar o aumento da desregulação emocional. Adicionalmente, a ruminação também não se demonstrou um mediador significativo no desfecho. Da mesma forma que em estudos anteriores, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de intervenção (Costa et al. 2021, 2023)

É de suma importância o conhecimento sobre fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de SA e seus sintomas, como esclarecer o caminho causal do impacto da SA na desregulação emocional em pacientes com TAG para auxiliar nos estudos dos tratamentos, visto isto novos estudos precisam ser conduzidos.

