

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

Jandira Rahmeier Acosta

**BULLYING E SINTOMAS PSICÓTICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

Porto Alegre, abril de 2019

Jandira Rahmeier Acosta

**BULLYING E SINTOMAS PSICÓTICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Mestre em Psiquiatria
à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e
Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos

Porto alegre, abril de 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Rahmeier Acosta, Jandira
BULLYING E SINTOMAS PSICÓTICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR / Jandira Rahmeier
Acosta. -- 2019.
58 f.
Orientador: Ives Cavalcante Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. transtorno bipolar. 2. psicose. 3. bullying. 4.
traumas na infância. I. Cavalcante Passos, Ives,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Ives Cavalcante Passos pela oportunidade, confiança e orientação.

Agradeço à Silza Tramontina pelo ensinamento e oportunidade.

Agradeço aos meus colegas de Grupo de Pesquisa e do PROCAB pelo ambiente de ajuda e amizade.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS pelo auxílio prestado em diversos momentos.

Agradeço aos meus familiares e amigos pela compreensão e apoio. Em especial, agradeço à minha mãe pelo carinho e incentivo constantes.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. APRESENTAÇÃO.....	8
2. INTRODUÇÃO.....	9
2.1 Transtorno Bipolar	9
2.2 Sintomas psicóticos.....	9
2.2.1 Quadro clínico associado aos sintomas psicóticos.....	11
2.3 Bullying	13
3. JUSTIFICATIVA	15
4. OBJETIVOS.....	16
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	17
6. MATERIAIS E MÉTODOS	18
6.1 Amostra.....	18
6.2 Avaliação diagnóstica do TB.....	18
6.3 Outras medidas de avaliação.....	19
6.4 Análise estatística.....	20
7. ARTIGO	22
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
8. REFERÊNCIAS	47
9. ANEXOS.....	53
I -Termo de consentimento livre e esclarecido.....	53
II – Columbia Suicidal Severity Rating Scale (versão de triagem)	55
III - Escala de impressão clínica global – Severidade (CGI-S).....	58

ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC: Area Under the ROC Curve

CGI - Impressão Clínica Global

HF – História familiar

KSADS-PL - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-

Age Children - Present and Lifetime version

ROC: Receiver Operating Characteristic

TB – Transtorno Bipolar

TBIA – Transtorno Bipolar na Infância ou Adolescência

RESUMO

O transtorno bipolar com início na infância ou adolescência (TBIA), em comparação com início na vida adulta, está associado com um curso mais grave. Sintomas psicóticos são comuns no TBIA e estão associados com fatores de pior prognóstico da doença como quadros menos episódicos, ciclagem, comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, comportamento suicida e hospitalizações. Traumas na infância também estão relacionados com sintomas psicóticos no transtorno bipolar (TB). Bullying vem sendo estudado no contexto de traumas na infância nos últimos anos e vários estudos com amostras comunitárias mostram aumento de risco para experiências psicóticas naqueles que sofreram bullying. Porém, os estudos avaliando a relação entre bullying e sintomas psicóticos com transtornos psiquiátricos são escassos e com resultados mistos. Não encontramos nenhum estudo sobre sintomas psicóticos e bullying no TBIA.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a relação de história de sintomas psicóticos com bullying e secundariamente, com variáveis clínicas. Foram incluídos 64 crianças e adolescentes com TB, das quais 21 relataram história de psicose.

Na análise estatística univariada, nível socioeconômico mais baixo, maior gravidade da doença na avaliação, bullying e comportamento suicida foram associados com sintomas psicóticos. Na regressão logística, a associação permaneceu significativa somente com bullying e comportamento suicida, com OR de 7.3; (95%CI= 2 - 32) e de 7.6 (95%IC = 1.5 – 47.8), respectivamente. Uma análise suplementar com modelo de machine learning mostrou que as variáveis preditoras mais relevantes para diferenciar os pacientes com sintomas psicóticos foram bullying, gravidade da doença (CGI) e comportamento suicida (acurácia = 75%, AUC = 0.86).

Sintomas psicóticos podem servir como indicador de pior curso e prognóstico da doença e sua expressão pode estar relacionada com a vulnerabilidade genética e ambiental, como bullying. Bullying é uma variável modificável e sua correlação com psicose em nosso estudo mostra a importância de integrar a escola na abordagem terapêutica do TBIA.

ABSTRACT

Pediatric Bipolar Disorder (PBD) is associated with a more severe course compared to bipolar disorder in adults. Psychotic symptoms are common in PBD and are associated with worse outcomes such as cycling episodes, comorbidities with other psychiatric disorders, suicidal behavior, and hospitalizations. Childhood trauma is also related to psychotic symptoms in BD. Bullying has been studied in the context of childhood trauma in recent years and several studies in the general population showed an increased risk for psychotic experiences in those who have suffered bullying. However, studies evaluating this relationship in clinical samples are less common and the results are mixed. We did not find any study on psychotic symptoms and bullying in PBD in the scientific literature.

The primary aim of this study was to assess the association between psychotic symptoms and bullying. The secondary aim was to assess the association between psychosis and clinical and demographic variables. Sixty-four children and adolescents with BD were included, of those, 21 reported a history of psychosis.

In the univariate analysis, lower socioeconomic level, higher severity of symptoms in the evaluation, bullying and suicidal behavior were associated with psychotic symptoms. In the logistic regression, the association remained significant only with bullying and suicidal behavior, with an OR of 7.3; (95% CI = 2-32) and 7.6 (95% CI = 1.5-47.8), respectively. A supplementary analysis with a machine learning model showed that the most relevant predictor variables to differentiate patients with psychotic symptoms were bullying, disease severity (CGI), and suicidal behavior (accuracy = 75%, AUC = 0.86).

Psychotic symptoms may serve as indicator of poor prognosis of the disease and its expression may be related to genetic and environmental vulnerability, such as bullying. Bullying is a modifiable risk factor and its relationship with psychosis in our study shows the importance of integrating schools in the treatment of PBD.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “*Bullying e sintomas psicóticos em crianças e adolescentes com Transtorno Bipolar*”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Sintomas psicóticos são comuns no transtorno bipolar da infância ou adolescência (TBIA) e estão associados com fatores de pior prognóstico. Traumas na infância também estão relacionados com sintomas psicóticos no TB, sendo estudados principalmente em adultos. Bullying tem sido considerado um tipo de trauma na infância e tem sido associado com sintomas psicóticos na população em geral, tanto a médio como longo prazo. Estudos sobre traumas na infância e sua relação com psicose em crianças e adolescentes com transtorno bipolar (TB) são escassos. Em relação ao bullying, não encontramos nenhum estudo sobre sua relação com fenômenos psicóticos no TBIA. Esse estudo surgiu na tentativa de ajudar a preencher essa lacuna na literatura.

O presente estudo tem como objetivo primário identificar a associação entre bullying e sintomas psicóticos em crianças e adolescentes com TB e como objetivo secundário, associação entre variáveis clínicas e sintomas psicóticos. A análise foi feita usando regressão logística. Construimos um modelo de machine learning com o algoritmo Naive Bayes para reconhecer o padrão dos pacientes que apresentam história de psicose como análise suplementar.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- Introdução, Objetivos e Considerações éticas;
- Artigo;
- Conclusões e Considerações Finais.

Importante ressaltar que outros frutos desse trabalho foram: apresentação oral no 20st Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, ocorrido na Cidade do México em 2018 e na modalidade pôster no World Congress on Brain, Behavior and Emotions - Brain, ocorrido em Porto Alegre em 2017.

2. INTRODUÇÃO

2.1. Transtorno Bipolar

O TB é considerado uma doença grave, crônica e incapacitante. Está associado com altas taxas de comorbidades, prejuízo funcional (1) e morte prematura (2). A prevalência estimada do TB ao longo da vida na população geral é de 2,4 % (3). Cerca de dois terços dos adultos relatam início dos sintomas de humor antes dos 18 anos (4,5). Em crianças e adolescentes, a prevalência de TB na população é estimada em 1,8% (6) porém pode estar subestimada devido complexidade de seu diagnóstico e por apresentar características diferentes dos adultos (5).

Com frequência os quadros de humor em crianças e adolescentes se apresentam com mais irritabilidade e labilidade afetiva, quadros mistos, ciclagem rápida, cursos menos episódicos e mais crônicos (7). Os quadros de TB sem outras especificações (SOE) e TB tipo II na infância e adolescência também parecem ter maior taxa de conversão para TB tipo I que nos adultos (8).

O TBIA está associado com curso mais grave em comparação ao início na vida adulta (9) e apresenta as maiores taxas de atraso entre seu diagnóstico e o tratamento apropriado, com média de 16 anos (5), enquanto que a média geral para o TB é de 10 anos (10), contribuindo ainda mais para um curso mais grave.

2.2. Sintomas psicóticos

Sintomas psicóticos estão associados a fatores de pior prognóstico no TB (8,11) e ocorrem com frequência durante os episódios de humor. Mais da metade dos pacientes terão sintomas psicóticos ao longo da vida (12), podendo chegar a quase 70% em pacientes com mania bipolar (4).

A prevalência de história de sintomas psicóticos no TBIA varia de 15 a 76% (13–17). Em uma meta-análise sobre o assunto, os sintomas psicóticos estavam presentes em uma média de 42% dos pacientes com TBIA (18). No entanto existia uma heterogeneidade substancial entre os estudos avaliados. A

variação nas taxas provavelmente ocorre devido maneira como a amostra é obtida (epidemiológico ou amostra clínica), idade (criança ou adolescente), definição de sintoma e o tipo de entrevista utilizado.

O tipo de alucinação mais comum no TBIA é a auditiva, tipicamente caracterizadas por ouvir uma ou várias vozes (19). No estudo de Hua et al. (2011) com 226 crianças e adolescentes bipolares, sintomas psicóticos estavam presentes em 33% da amostra. O sintoma mais comum foi a alucinação auditiva. Em relação aos delírios, os tipos persecutório e grandioso foram os mais frequentes (16). O estudo de Caetano et al. (2006) encontrou resultados semelhantes de prevalência geral de psicose na vida (39,5%) e da distribuição de seus sintomas em indivíduos com TBIA.(17)

2.2.1. Quadro clínico associado aos sintomas psicóticos

Sintomas psicóticos em crianças e adolescentes são associados com ampla gama de transtornos psiquiátricos, além de ser importante fator de risco para transtornos psiquiátricos comórbidos, sugerindo que psicose seja um importante marcador de risco para psicopatologias mais graves (20,21).

O diagnóstico de TB na presença de sintomas psicóticos é confundido com transtornos psicóticos com mais frequência em crianças e adolescentes em comparação com TB de início na vida adulta (22). Em adolescentes mais velhos, a presença de delírios e alucinações incongruentes com o humor e distúrbios do pensamento podem levar ao diagnóstico errôneo de Esquizofrenia em até 50% dos casos (23). Em um estudo seguimento de 2 anos com pacientes que haviam sido internados por mania psicótica, aqueles com idade de início precoce de TB apresentaram mais episódios mistos, que foi a principal causa de atraso no diagnóstico correto. O TB foi inicialmente diagnosticado como psicose SOE, psicose induzida por drogas ou transtorno esquizoafetivo (22).

Outro diagnóstico diferencial importante é com transtorno depressivo maior. Em uma meta-análise sobre preditores de transição de transtorno depressivo maior para TB, quase um quarto dos casos com diagnóstico de transtorno depressivo maior que foram seguidos por mais de 12 anos fechavam critérios para TB. O maior risco de conversão ocorreu nos primeiros 5 anos de acompanhamento. Os fatores de risco associados foram início precoce dos

sintomas, presença de história familiar para TB (OR = 2.89) e presença de sintomas psicóticos (OR =4,76) (24). No estudo de Strober & Carlson (1982) com 60 adolescente com diagnóstico inicial de transtorno depressivo maior, presença de sintomas psicóticos, início precoce e rápido de depressão grave, retardo psicomotor e hipomania induzida por fármacos foram fatores de risco associados com desenvolvimento de TB (25).

Pesquisas com adultos bipolares mostram que a presença de sintomas psicóticos está relacionada com pior funcionamento psicossocial e doença mais grave (26–28), embora nem todos estudos tenham encontrado essa associação(4,29). Além disso, alguns estudos têm encontrado uma tendência para início mais precoce da doença naqueles que apresentam sintomas psicóticos (4,26,28).

Estudos sugerem que entre os bipolares com história de psicose, aqueles com início precoce da doença possuem um pior prognóstico, provavelmente devido ao maior tempo de doença. Em um seguimento de 24 meses com 123 pacientes bipolares tipo I com psicose (idade 15-60 anos), início antes dos 19 anos e presença de psicopatologias na infância foram associados de maneira independente com piores desfechos clínicos e funcionais no TB (30).

No TBIA, psicose também tem sido associada com fatores de pior evolução como comorbidades psiquiátricas, ideação e tentativa de suicídio, hospitalizações, maior número e tempo de duração dos episódios de humor e ciclagem (8,11,16,17,31).

Em um estudo transversal com 226 pacientes com TBIA, psicose foi associada com mais episódios de humor, hospitalizações psiquiátricas, comorbidades com transtornos de ansiedade, pior funcionamento global e história familiar positiva de psicose (16). Em um outro estudo longitudinal com 86 crianças com mania, presença de sintomas psicóticos na avaliação inicial previu mais semanas em mania ou hipomania nos 4 anos de seguimento (11). Sintomas psicóticos foram associados com maior duração de episódios depressivos e maníacos, além de curso mais flutuante com mais mudanças de sintomas e de polaridade em outro estudo com 263 crianças e adolescentes do espectro bipolar, que foram acompanhadas por 2 anos (8).

A relação entre psicose e tentativa suicida no TBIA ainda não está clara. Estudos transversais encontraram relação positiva (17,31,32), enquanto que um

estudo longitudinal não achou relação entre sintomas psicóticos na avaliação inicial com tentativas suicidas ocorridas no acompanhamento de 5 anos. Entretanto, na análise univariada, tentativas de suicídio foram associadas com episódios de humor com psicose nas 8 semanas prévias à tentativa (33).

2.3. Bullying

O modelo de diátese-estresse serve para explorar como as características não-biológicas ou genéticas (diáteses) interagem com influências ambientais (estressores) para desencadear o aparecimento de transtornos psiquiátricos (34). Um dos fatores ambientais mais estudado são os traumas na infância. Evidências sugerem que uma vivência traumática durante a infância pode tanto predispor o sujeito ao TB como modular a expressão clínica e o curso da doença e resultar em um início mais precoce do transtorno (35,36). Além disso, vários estudos têm mostrado que traumas na infância estão relacionados ao desenvolvimento de sintomas psicóticos, desde expressões não-clínicas de sintomas psicóticos a transtornos psicóticos (37)

Em uma meta-análise no TB (38), maus-tratos antes dos 18 anos (abuso físico, sexual ou emocional, negligência, ou conflito familiar) esteve presente em 47,7% dos pacientes com TB adultos e foi associado a variáveis de pior prognóstico, incluindo sintomas psicóticos. Em outra meta-análise, traumas na infância foram 2,63 mais comuns em pacientes com TB em comparação com controles, com uma associação mais forte para abuso emocional (OR=4). Apesar de terem incluído o termo “bullying” nos termos da pesquisa, não encontraram nenhum estudo sobre o assunto no TB (39).

Apesar dos vários dados na população adulta sobre traumas na infância e sua relação com sintomas psicóticos, poucos estudos foram realizados no TBIA. Em um estudo transversal com 446 crianças e adolescentes com TB, história de psicose esteve relacionado com risco 2 vezes maior de história de abuso físico e/ou sexual. Ao se comparar o abuso físico e sexual separadamente, somente o físico foi relacionado com sintomas psicóticos (40).

Ao se falar de traumas na infância a literatura geralmente relaciona com negligência, abuso emocional, abuso físico e sexual. Nos últimos anos, o bullying

tem sido tratado pelos pesquisadores como um evento traumático (39,41). O bullying pode ser definido como um ato agressivo, que ocorre entre os pares e onde há um desequilíbrio de poder; isto é, a vítima não pode se defender, com algum elemento de repetição (42). Em um estudo que tinha como objetivo identificar fatores antecedentes e correlações para diferenciar adultos bipolares de unipolares, pacientes com TB tinham mais chance de relatar terem sido vítima de bullying quando comparado ao grupo unipolar (43)

Estudos epidemiológicos mostram que ser vítima de bullying na escola é um fator de risco para fenômenos psicóticos no início da adolescência (20,44) e na vida adulta (45,46) na população em geral. Entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos é de experiências psicóticas subliminares, o que não significa que o sintoma esteja necessariamente associado a um transtorno psiquiátrico.

Em amostras clínicas essa associação ainda não está clara. Um estudo longitudinal com 2540 meninos de 8 anos não encontrou associação entre ser somente vítima de bullying (sem incluir aqueles que também praticavam bullying) e diagnóstico de transtornos psicóticos 10 a 15 anos mais tarde (42). Em um outro estudo foram incluídos 174 pacientes adultos em seu primeiro episódio psicótico, dos quais 129 tinham diagnóstico no espectro da esquizofrenia e 45 pacientes eram portadores de psicose afetiva e foram comparados com controles. Os 2 grupos de pacientes apresentaram maior prevalência de ter sofrido bullying em relação aos controles. No entanto, após ajustes para idade, sexo, etnia, nível de educação e história familiar psiquiátrica, a associação permaneceu significativa apenas naqueles com diagnóstico do espectro da esquizofrenia. O pequeno tamanho da amostra de pacientes com psicose afetiva pode ser responsável pelo achado negativo (47). Por outro lado, um estudo longitudinal com 8247 crianças, descobriu que as crianças com diagnóstico de TDAH combinado aos 7 anos tinham maior chance de sofrer bullying aos 10 anos e relatar sintomas psicóticos aos 12 anos. Além disso, crianças envolvidas com bullying tinham risco duas vezes maior de sintomas psicóticos. Bullying foi considerado um importante mediador da associação entre TDAH e psicose, correspondendo a 41%–50% do tamanho do efeito(48). Importante ressaltar que não há estudos que avaliaram associação entre bullying e psicose em pacientes com TBIA na literatura.

3. JUSTIFICATIVA

Na literatura, sintomas psicóticos têm sido associados com desfechos de pior prognóstico no TB, sendo um indicador de pior funcionamento. Em adultos, traumas na infância aparecem como preditor de psicose no TB, praticamente não sendo estudado na população de crianças e adolescentes. Bullying vem sendo estudado no contexto de traumas na infância, porém não há nenhum estudo sobre bullying no TBIA.

A avaliação de variáveis clínicas em crianças e adolescentes que possam estar relacionados com pior evolução no TB, pode ajudar na identificação e prevenção da morbidade futura do paciente.

Diante dessa lacuna na literatura, executamos um estudo focando na associação entre bullying e sintomas psicóticos. Nosso objetivo secundário foi avaliar a associação entre variáveis clínicas e sintomas psicóticos

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Investigar sintomas psicóticos em crianças e adolescentes com TB e sua relação com variáveis clínicas e ambientais.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar associação entre sintomas psicóticos e bullying.
- Avaliar associação entre sintomas psicóticos com características clínicas e demográficas.
- Construir como análise suplementar um modelo de machine learning com o algoritmo Naive Bayes para reconhecer o padrão dos pacientes com TBIA com história de sintomas psicóticos.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Obeve-se o consentimento informado por escrito dos pais e o consentimento verbal dos adolescentes. O estudo foi realizado de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores.

Os dados utilizados foram coletados de um projeto maior aprovado Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (07641), o Programa de Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar, cujo objetivo é acompanhar crianças e adolescentes bipolares até a vida adulta.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Amostra

O presente estudo transversal incluiu 64 crianças e adolescentes com TB tipo I, II ou SOE (sem outra especificação) provenientes do Programa de Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar (ProCAB) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 2012 a novembro de 2017.

Crítérios de inclusão:

- Idade entre 5 e 17 anos,
- Diagnóstico de TB I, II ou SOE com base nos critérios do DSM-IV
- Consentimento por escrito pelos pais ou responsáveis e verbal pelos pacientes para participar do estudo.

Crítérios de exclusão:

- Diagnósticos de esquizofrenia, transtorno invasivo do desenvolvimento ou abuso de substância ativa no início do tratamento,
- Pacientes que não completaram avaliação completa ou com questionários não preenchidos.
- QI abaixo de 70 (pela Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - WISC versão III ou IV).

6.2 Avaliação diagnóstica do TB

Os pacientes encaminhados ao Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares (PROCAB) passaram pelo seguinte processo de avaliação diagnóstica:

a) Triagem diagnóstica – sintomas de humor conforme DSM-IV. Se o paciente preenche critérios, é encaminhado para a avaliação completa.

b) Aplicação por entrevistador treinado da entrevista semi-estruturada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (KSADS-PL) (49) Na seção de transtorno afetivo e de ciclagem rápida utilizada a versão Washington University in St. Louis Kiddie

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) (50). Esta entrevista deriva diagnósticos psiquiátricos conforme o DSM-IV.

c) Avaliação clínica com preenchimento de escalas de sintomas.

Cada parte da avaliação diagnóstica (triagem, KSADS-PL-W e avaliação clínica) é realizada por pesquisador diferente, cegado no momento inicial. A aplicação é feita por psiquiatras formados ou em formação, com experiência clínica e treinados para a aplicação da entrevista semi-estruturada.

Após todas as avaliações, o grupo de pesquisa discute o diagnóstico de Transtorno Bipolar baseado no KSADS-PL-W, levando em conta também a avaliação clínica realizada, principalmente naqueles casos com diagnóstico de TB limítrofe.

6.3 Outras medidas de avaliação

Sintomas psicóticos

A presença de sintomas psicóticos ao longo da vida foi avaliada pelo K-SADS-PL. O K-SADS-PL classifica alucinações e delírios em uma escala de 1 a 3 (1 = ausente, 2 = suspeita ou provável, 3 = definitivo). Foram considerados como positivo para psicose os pacientes que tiveram alucinações OU delírios classificados como 3, no passado ou no presente.

Bullying

Foi questionado aos pacientes e seus responsáveis na entrevista de triagem se eles já haviam sido vítimas de bullying psicológico ou físico mais de uma vez na vida. Uma resposta positiva do cuidador ou da criança foi tomada como evidência de uma história de ser vítima de bullying. Temporalidade, frequência e intensidade não foram avaliadas.

Comportamento suicida

Foi avaliado através da Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de

Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale-C-SSRS), que avalia a presença de comportamento suicida com cinco perguntas. Resposta afirmativa em qualquer uma das questões foi considerado como positivo para o comportamento suicida.

Características clínicas e sociodemográficas

Características sociodemográficas e clínicas do transtorno como sexo, etnia, idade, nível socioeconômico, ciclagem rápida e história familiar de TB em parentes de primeiro grau foram coletadas na entrevista de triagem.

A escala de Global Impressão (CGI-S) foi aplicada no momento da avaliação. Tem duas subescalas, sendo a primeira sobre o grau de severidade da doença e a segunda sobre a melhora obtida com o tratamento. Nesse estudo, utilizamos a subescala de Severidade da doença (CGI-S).

O nível socioeconômico foi avaliado por meio de um questionário validado no Brasil, o questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (<http://www.abep.org/criterio-brasil>). Essa escala avalia a aquisição de bens materiais, nível de educação do chefe da família e acesso a serviços públicos. Classifica as famílias em cinco grupos socioeconômicos distintos (A, B, C, D ou E). No presente estudo, como os grupos A / B e C / D apresentaram características socioeconômicas semelhantes, as classes foram agrupadas em duas categorias, Médio-Alto (A, B) e Médio-Baixo (C, D). Não houve família incluída no estudo dentro do nível mais baixo (E).

6.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa R software 1.0.136 (<https://www.-project.org/>). Análises descritivas foram descritas como médias (desvios padrão) ou frequências absolutas e relativas. Os participantes foram divididos em dois grupos: sujeitos com relato no passado ou atual de sintomas psicóticos e aqueles sem história de sintomas psicóticos. Utilizamos o teste χ^2 ou t de Student para analisar variáveis demográficas e clínicas entre os dois grupos. Quaisquer comparações na análise univariada que foram significativas com $p < 0,1$ foram inseridas na análise de regressão logística

múltipla, sendo psicose a variável dependente. Todas as estatísticas foram bicaudais e a significância foi estabelecida em p-valor $\leq 0,05$. Odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) foram computados. Devido ao pequeno tamanho amostral, uma estimativa do tamanho amostral não foi possível.

Análise com técnicas de Machine learning

Técnicas de machine learning estão se intensificando nas pesquisas do campo psiquiátrico e podem fornecer modelos preditivos para a prática clínica (51–53). No presente estudo foi construído um modelo para identificar presença de psicose ao longo da vida entre crianças e adolescentes com TB. A análise de machine learning foi realizada através do software R (versão 3.3.1 R) e R Estúdio (Versão 0.99.902). Foi utilizado o pacote do R “caret”, e os dados faltantes foram introduzidos depois de imputação múltipla ($m = 5$, $maxit = 50$, $semente = 500$) com o pacote R “mice” (54). Usamos o classificador Naive Bayes com kernel de alta densidade para treinar o modelo. Os classificadores Naive Bayes são uma família de algoritmos probabilísticos baseados no teorema de Bayes, usando a regra de decisão máxima a posteriori (MAP). Usamos a validação cruzada leave-one-out (LOOCV), ROC (Receiver Operating Characteristic) e AUC (área sob a curva) para estimar o desempenho do modelo, bem como a precisão e o kappa. O LOOCV consiste em treinar o algoritmo com todos os sujeitos, exceto um, testando o modelo sobre o assunto omitido, depois repetindo o processo até que todos os sujeitos tenham sido usados durante o teste do algoritmo, pelo menos, onze. Esta abordagem garante que o nosso modelo está sendo testado em um conjunto de dados "invisível", a fim de evitar o overfitting (53). LOOCV tornou-se o padrão para estimar o desempenho do modelo para estudos com pequeno tamanho de amostra.

7. ARTIGO

Versão do artigo submetido ao Journal of Affective Disorders em 29 de março de 2019 - JAD_2019_651

Bullying and psychotic symptoms in patients with pediatric bipolar disorder

Jandira Rahmeier Acosta, MD ^{a,b}; Franco Zórtea^a; Diego Librenza-Garcia, MD ^{b,c} Devon Watts^c , Ana Paula Francisco^{a,b,c}, MD; Bruno Raffa MD ^{a,b}, André Kohmann MD^a; Fabiana Eloisa Mugnol, MD^a; Gledis Lisiane Motta, MD^a; Silzá Tramontina, MD, PhD^a; Ives Cavalcante Passos, MD, PhD^d

- a. Program for Children and Adolescents with Bipolar Disorder (ProCAB), Division of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.
- b. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil;
- c. Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Canada.
- d. Laboratory of Molecular Psychiatry and Bipolar Disorder Program, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Ives Cavalcante Passos, MD, PhD

Federal University of Rio Grande do Sul, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Zip Code: 90035-903, Porto Alegre-RS, Brazil, Phone: +55 512 101 8845, Email: ivescp1@gmail.com

ABSTRACT

Background: Childhood trauma is associated with psychotic symptoms in adults with bipolar disorder (BD). Although bullying represents a widespread form of childhood trauma, no studies thus far have investigated the association of bullying and psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder (PBD).

Methods: We included 64 children and adolescents with PBD to examine the association between bullying and psychosis. Psychiatric diagnoses and psychotic symptoms were assessed with the K-SADS-PL-W interview. Demographic and clinical variables, such as family history of BD, BD type, rapid cycling, comorbidities, severity of the disease at intake and suicidal behavior were also assessed.

Results: A lifetime history of psychotic symptoms was associated with bullying ($p=0.002$), suicidal behavior ($p=0.006$), low socioeconomic status ($p=0.04$), and higher CGI-S scores ($p=0.02$). After logistic regression, only bullying (OR=7.3; 95%CI=2-32) and suicidal behavior (OR=7.6; 95%CI=1.5–47.8) remained significant. In a supplementary analysis with machine learning model the most relevant predictive variables in differentiating the patients with psychotic symptoms were bullying, CGI-S scale and suicidal behavior (accuracy = 75%; AUC = 0.86).

Limitations: Include the small sample, cross-sectional analyses and generalizability of findings beyond the outpatient clinical sample.

Conclusions: Findings underscore the importance of assessing bullying in PBD patients with history of psychosis. Future longitudinal studies with larger samples are needed to replicate our findings.

Keywords: pediatric bipolar disorder, psychosis, bullying, suicidal behavior

INTRODUCTION

According to epidemiological data from several countries, pediatric bipolar disorder (PBD) has an overall prevalence of 1.8% (Van Meter et al., 2011) and previous reports suggest that pediatric onset of bipolar disorder (BD) presents with a more severe course of illness than BD beginning in adulthood (Leverich et al., 2007; Duffy et al., 2017; Kapczinski et al., 2017). Furthermore, psychotic

symptoms such as hallucinations and delusions, are associated with worse outcomes (Geller et al., 2004; Birmaher et al., 2006) and are common clinical features of PBD, considering that psychotic symptoms are present in approximately 42% of cases (Kowatch et al., 2005). In a cross-sectional study with 226 patients with PBD, the presence of psychotic symptoms was associated with an increased number of mood episodes, psychiatric hospitalizations, psychiatric comorbidities, functional impairment and family history of psychosis (Hua et al., 2011). In recent years, an increasing number of studies have investigated the association between psychotic symptoms and childhood trauma (Romero et al., 2009; Etain et al., 2017; van Bergen et al., 2018). For instance, in a meta-analysis of 30 studies, childhood trauma was associated with unfavorable clinical outcomes in BD such as greater psychosis, mood recurrence and severity, early onset, suicide attempts and comorbidities (Agnew-Blais and Danese, 2016). A cross-sectional study in PBD reported a twofold risk of psychotic symptoms among individuals with a history of physical and/or sexual abuse (Romero et al., 2009). Most studies of trauma in BD have focused on sexual, physical or emotional abuse and/or neglect. Although increasing research has focused on bullying as a traumatic event (van Dam et al., 2012), no studies thus far have evaluated the association between bullying and psychosis in BD. Bullying can be defined as an aggressive act, where there is an imbalance of power; that is, the victim cannot defend him/herself, with some element of repetition (Sourander et al., 2007).

Epidemiological studies showed that being the victim of bullying at school is a risk factor for psychotic symptoms in both early adolescence (Schreier et al., 2009; Kelleher et al., 2013) and adulthood (Catone et al., 2015; Lereya et al., 2015) in the general population. However, the majority of epidemiological studies consist of subthreshold psychotic experiences that are not necessarily associated with a formal psychotic episode diagnosis. In clinical samples, despite the higher prevalence of being bullied in patients than controls, the association between bullying and psychotic symptoms remains unclear. A longitudinal study with 2540 boys at age 8 years found no significant association between being a pure victim of bullying and psychotic disorders in adulthood (Sourander et al., 2007). In addition, another study with 508 inpatient adolescents, victims of bullying had psychotic disorders two to three times more often than the bullies or bully-victims,

but the association was not statistically significant (Luukkonen et., 2010). Conversely, a longitudinal study in ADHD children found that those who were bullied at the age of 10 had a two-fold risk of psychotic experiences at the age of 12 (Hennig et al., 2016).

In the present study, we aim to assess the association between a previous history of being the victim of bullying in patients with PBD and lifetime incidence of psychosis. We hypothesize that PBD patients with a lifetime history of psychotic symptoms have increased rates of being the victim of bullying compared to patients without a history of psychotic symptoms. We also tested the association between clinical and demographic variables and psychosis. Clinical variables were selected based on previous studies with positive findings on psychosis in BD, such as anxiety disorders, rapid cycling and suicidal behavior (Caetano et al., 2006; Hua et al., 2011). Due to the previous association found between psychotic symptoms and bullying in ADHD patients, we also selected this disorder as a variable (Hennig et al., 2016). As a supplementary analysis, we developed a machine learning model to identify a risk of lifetime psychosis in patients with PBD.

2. METHODS

2.1 Participants

The present cross-sectional study included 64 children and adolescents with BD from the outpatient Program for Children and Adolescents with Bipolar Disorder (ProCAB) of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil, between January 2012 and November 2017. Patients were included if they were between 5 - 17 years old with a diagnosis of BD I, II or not otherwise specified (NOS), based on DSM-IV criteria. Exclusion criteria were a clinical diagnosis of schizophrenia, pervasive developmental disorder or active substance abuse at baseline, or if patients were unable to answer the questionnaires.

2.2 Procedures

The institutional ethics committee approved the study protocol. Parental written informed consent and verbal assent were obtained from the children. Diagnostic assessment relied on a screening interview based on DSM-IV criteria administered by trained investigators. All diagnoses generated were confirmed

assessing the semi-structured interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime version (KSADS-PL) (Kaufman et al., 1997) with additional depression and manic symptom items derived from the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders (Wash-U K-SADS) (Geller et al., 2001). Data were collected with the caregivers and with the patients and were reviewed and confirmed by a trained child psychiatrist.

2.3 Measures

Psychotic Symptoms

K-SADS-PL-W was used to assess psychiatric diagnosis and the presence of lifetime psychosis at intake. The K-SADS-PL-W rates hallucinations and delusions on a scale from 1 to 3 (1 = absent, 2 = suspected or likely, 3 = definite). We characterized patients with lifetime psychosis if they were classified as “definite” in hallucinations or delusions assessment in past or present assessment of the symptoms.

Bullying

Bullying victimization was assessed by asking patients if they had experienced either psychological or physical bullying more than once in their life. This question was asked to the patients and caregivers in the screening interview. A positive response from either the caregiver or child was taken as evidence of a history of being a victim of bullying.

Suicidal behavior

Lifetime suicidal behavior was evaluated at intake using the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), which assesses the presence of suicidal behavior using five questions. We considered suicidal behavior to be present if “yes” was answered to any of the 5 items.

Socio-demographics and clinical assessments.

Demographic and clinical characteristics of the disorder such as sex, ethnicity, age, socioeconomic status, rapid cycling, and family history of BD in

first degree relatives were collected in the screening interview. The Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale was applied to rate the severity of BD at the time of assessment.

Socioeconomic status was assessed using a questionnaire validated in Brazil, the Brazilian Association of Research Companies questionnaire [dataset] (<http://www.abep.org/criterio-brasil>). This scale assesses acquisition of material assets, level of education of the head of household, and access to public services; classifying families into five distinct socioeconomic groups (A, B, C, D or E). In the present study, as groups A/B and C/D had similar socioeconomic characteristics, classes were grouped in two categories, Middle-High (A, B) and Middle-Low (C, D). There was no family included in the study within the lowest level (E).

2.4 Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the program R software 1.0.136 (<https://www.R-project.org/>). Descriptive analyses were reported as means (standard deviations) or absolute and relative frequencies. We divided participants into two groups: subjects with a lifetime history of psychotic symptoms and those without a history of psychotic symptoms. We used χ^2 or Student t tests to analyze demographic, clinical and school related variables between these two groups. Any comparisons that were significant at $p < 0.1$ were entered in multiple logistic regression analyses with a history of psychosis as the dependent variable. All statistics were two-tailed, and significance was set at p -value ≤ 0.05 . Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI) were computed.

2.4.1 Machine learning analysis

Machine learning techniques are gaining traction in psychiatric research and may provide predictive models for clinical practice [dataset] (Passos et al., 2016; Wu et al., 2017a, 2017b; Passos and Mwangi., 2018; Sartori et al., 2018;). In the present study, we built a model to identify a lifetime psychosis among patients with PBD. The machine learning analysis was conducted using R software (Version R 3.3.1) and R Studio (Version 0.99.902), using the package caret, and the missing data was inputted after multiple imputations ($m=5$, $maxit=50$, $seed=500$) with the R package mice [dataset] (van Buuren &

Groothuis-Oudshoorn.,2011). We used a naive bayes classifier with high density kernel to train the model. Naive bayes classifiers are a family of probabilistic algorithms based on the Bayes' theorem, using the maximum a posteriori (MAP) decision rule. We used leave-one-out cross validation (LOOCV), ROC (receiver operating characteristic) and AUC (area under the curve) to estimate model performance, as well as accuracy and kappa. LOOCV consists of training the algorithm with all subjects but one, testing the model on the omitted subject, then repeating the process until all subjects were used during algorithm testing at least once. This approach ensures that our model is being tested in an “unseen” dataset in order to avoid overfitting [dataset] (Librenza-Garcia et al., 2017). LOOCV has become the standard for estimating model performance for studies with small sample size.

3. RESULTS

Nineteen participants were excluded. Of those, 7 participants did not meet criteria for PBD in the screening interview and 12 in the KSADS-PL-W interview. A total of 64 subjects were included in the present study, of which 32.8% (n= 21) had a history of psychotic symptoms. Of those, 71.4% (n=15) reported hallucinations and 52.4% (n=11) delusions. Table 1 shows the sociodemographic characteristics and bullying prevalence in the nonpsychotic and psychotic BD groups and clinical characteristics are presented in Table 2. In the univariate analyses, psychosis was associated with Middle-Low socioeconomic status (p=0.04), higher scores in CGI-S which indicate greater symptom severity (p=0.02), suicidal behavior (p=0.006) and being bullied (p=0.002). No differences were found between groups for the other variables assessed.

Table 1. Sociodemographic and school environment related characteristics.

	All sample	Nonpsychotic PBD	Psychotic PBD	
Variables	(n=64)	(n=43)	(n=21)	p-value
	N (%)	N (%)	N (%)	

Age (mean±SD)	12 (±3.43)	11.63 (± 3.38)	12.76 (± 3.49)	0.225
Sex (female)	28 (43.7)	16 (37.2)	12 (57.1)	0.131
Ethnicity (Caucasian)	49 (76.5)	30 (69.7)	19 (90.4)	0.066
Middle-low SES	28 (43.7)	15 (34.8)	13 (61.9)	0.04*
Bullying	24 (37.5)	11 (25.6)	13 (61.9)	0.002**

PBD = pediatric bipolar disorder; SES = Socioeconomic status. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Multivariate analysis

We computed logistic regression analyses, with psychotic symptoms as the dependent variable, and clinical variables significant at $p < 0.1$ from the univariate analyses served as the independent variables. We included bullying, suicidal behavior, socioeconomic status, ethnicity and severity of the disorder (CGI-S) as independent variables (**Table 3**). Only bullying and suicidal behavior remained associated with lifetime psychotic symptoms in PBD.

Predictive model of lifetime psychosis

The Naive Bayes algorithm differentiated patients with psychotic symptoms in PBD from those without psychotic in PBD with a prediction accuracy of 75% (kappa =0.45). The most relevant predictive variables in differentiating patients with psychotic symptoms were bullying, CGI-S scale and suicidal behavior (Figure 1). The AUC for the model was 0.86 (Figure 2).

Table 2. Clinical characteristics.

Variables	All sample	Nonpsychotic	Psychotic BD	p-value
	(n=64)	BD (n=43)	(n=21)	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Family History of BD	27 (42.2)	21 (48.8)	6 (28.6)	0.12

BD type				
Type I	39 (60.9)	24 (55.8)	15 (71.4)	
Type II	4 (6.2)	4 (9.3)	0	0.26
NOS	21 (32.8)	15 (34.9)	6 (28.6)	
Rapid cycling episodes	26 (40.6)	15 (34.9)	11 (52.4)	0.18
Anxiety disorders	32 (50)	21 (48.8)	11 (52.4)	0.79
ADHD	41 (64.1)	30 (69.8)	11 (52.4)	0.17
Suicidal Behavior	12 (18.7)	4 (9.3)	8 (38.1)	0.005**
CGI-S (mean±SD)	3.64 (±1.43)	3.35 (±1.34)	4.24 (± 1.45)	0.023*

PBD = pediatric bipolar disorder; ADHD= Attention Deficit Hyperactivity Disorder; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity scale

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table 3. Logistic Regression model.

Variables	p value	OR	95%CI
Bullying	0.005**	7.4	1.9 – 34.6
Suicidal	0.03*	6.6	1.3 – 41.7
Middle-low	0.1	3	0.8 – 12.4
Ethnicity	0.15	3.7	0.7 – 2.1
CGI-S	0.32	1.27	0.8 - 2

. SES = Socioeconomic status; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity scale

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

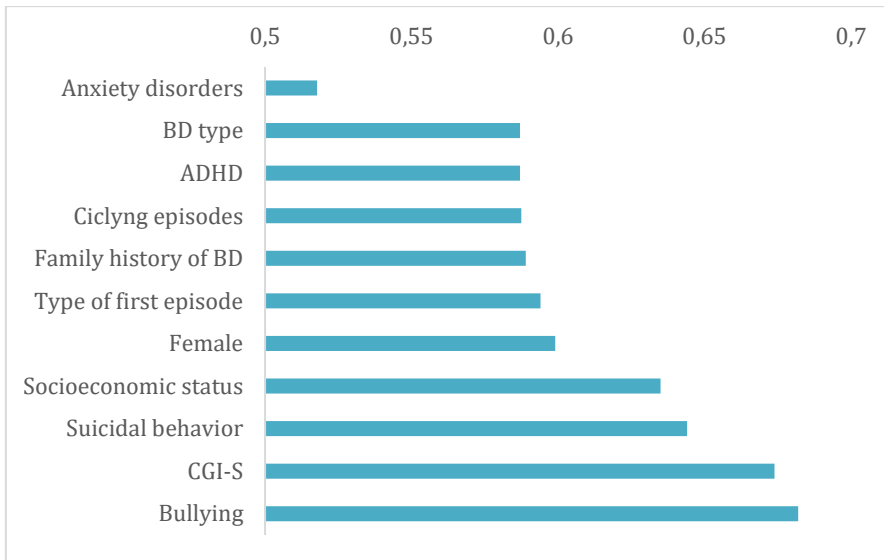


Figure 1. Variable importance for predicted probability of lifetime psychosis among patients with Pediatric Bipolar Disorder based on the naive bayes algorithm. We used leave-one-out cross-validation.

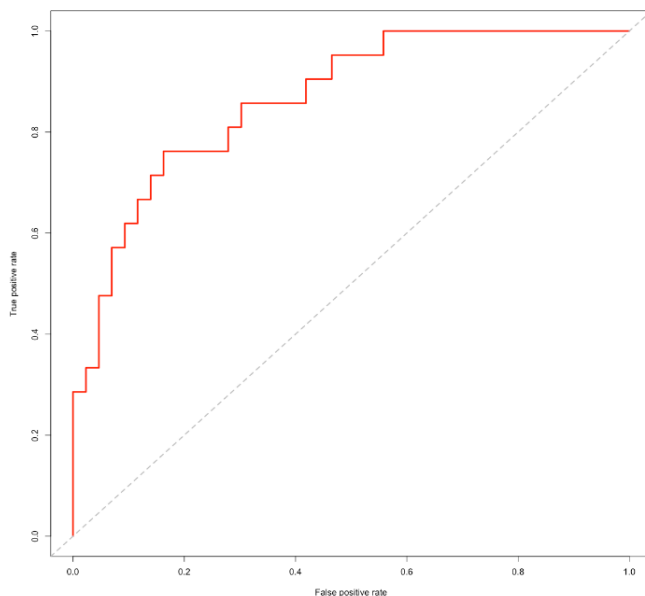


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve for predicted probability of lifetime psychosis among patients with Pediatric Bipolar Disorder based on the naive bayes algorithm. We used leave-one-out cross-validation.

4. DISCUSSION

In the present study, being bullied and suicidal behavior were associated with a lifetime history of psychotic symptoms in PBD in a logistic regression model. Middle-low socioeconomic status and greater illness severity were

associated with psychotic symptoms in the univariate model but did not remain significant in the multivariate analysis.

To our knowledge, this is the first study examining the relationship between bullying and psychosis in patients with PBD. The prevalence of being bullied was associated with a 7.3-fold risk of psychotic symptoms and is higher to the 2 to 4-fold risk of subthreshold psychotic phenomena of previous studies with community samples (Schreier et al., 2009; Arseneault et al., 2011; Catone et al., 2015). For example, in a meta-analysis with 4 clinical and 10 general population studies being bullied was associated with a 2.4 adjusted odds ratio of psychotic symptoms in the general population. However, in the clinical studies results were mixed, and the clinical sample consisted only of participants with psychotic disorders (van Dam et al, 2011). In adults, Bebbington et al (2004) found that repeated peer victimization was reported retrospectively more frequently by participants with a psychotic disorder as compared with those without a psychotic disorder, but the effect disappeared after adjustment for other negative life events (Bebbington et al., 2004). The association between being bullied and psychotic disorders, compared to controls, founded in Trotta et al (2013) remained significant after adjustments only in patients with schizophrenia-spectrum disorders, not in those with affective disorders. However, the negative finding may due to the small sample size in the affective group. They also founded an association between subthreshold psychotic symptoms and bullying in the control group (Trotta et al., 2013). Together, these findings suggest that a history of being bullied may be a risk marker. across the continuum of psychosis, from non-clinical expressions of psychotic symptoms to psychotic disorder. The impact and severity of this relationship may depend of other genetic and environmental factors (van Dam et al., 2011).

We observed nearly an 8-fold increased risk for suicidal behavior in the psychotic group, which was higher than previous data of cross-sectional studies in PBD (Goldstein et al., 2005; Caetano et al., 2006). Goldstein et al. (2005) found that a history of suicidal behavior was associated with a 1.75 increased risk of psychotic symptoms. Despite the differences in the OR size with our study, the prevalence of psychotic symptoms, suicidal behavior and sociodemographic variables in this study is similar to ours. One explanation for the difference in the OR may due to methodological issues, such as the instruments used to access

suicidal behavior. We used the CSSR-S, while Goldstein et al (2005) accessed with K-SADS. Another explanation would be the presence of different severity profiles of the disease (Goldstein et al., 2005). Goldstein et al (2012) performed a longitudinal study with this sample and no relationship was found history of psychotic symptoms at baseline with suicide attempts at 5-year follow-up. However, in the univariate analysis, suicide attempts were associated with mood episodes with psychosis within 8 weeks prior to attempted. This suggests that the association between psychosis and suicidal behavior may be due to the presence of more severe mood episodes in those with history of psychotic symptoms (Goldstein et al., 2012).

The association between psychotic experiences, bullying and suicidal behavior may reflect a causal relationship and/or be related to possible shared risk factors. Emerging evidence suggests that childhood trauma interacts synergistically with susceptibility genes found in different biological pathways in the onset, progress and prognosis of BD (Aas et al., 2016; da Costa et al., 2016; Passos et al., 2016). Psychotic symptoms may serve as indicators of poor prognosis and may relate to genetic vulnerability and socio-environmental risk factors, such as victimization.

Based on the gene-environment interactions theory, it has been suggested that HPA axis dysfunction is a neurobiological mechanism that acts as a mediator in the negative effects of stress in patients with BD (Aas et al., 2016; Belvederi et al., 2016). The HPA axis dysregulation is also associated with bullying (Ouellet-Morin et al., 2011), suicidal behavior (Kamali et al., 2012) and psychotic symptoms (Faravelli et al., 2017). In BD, common polymorphisms of HPA-related genes were associated with different clinical features such as suicidal behavior (De Luca et al., 2007) and psychotic symptoms (Leszczyńska-Rodziewicz et al., 2012). Besides that, cognitive and affective mechanisms may also be involved in the persistence of the psychotic phenomena. Traumatic experiences resulting in cognitive schemas characterized by negative schematic models of the self and the world may increase the risk of psychotic symptoms (Read et al., 2005). Moreover, affective dysregulation, which is a core feature in BD, appears to mediate the association between childhood trauma and risk of a more severe clinical trajectory, including suicide attempts (Aas et al., 2017; Etain et al., 2017) and psychotic symptoms (Myin-Germeys & Van Os, 2007).

Our study presents with some limitations. The main limitation was the small sample size used, which restricted the statistical power of the study. Given the limited power, a lack of statistical significance with other variables does not mean that the covariates cannot have any confounding or mediating effect. So, the findings need to be interpreted carefully. We did not investigate the subtypes or intensity of bullying. Since bullying was only investigated as a categorical variable, it is possible that other childhood traumatic experiences might confound this relationship. Our study was carried out in an outpatient clinic of a tertiary hospital, so it can be different in other PBD population. It should be mentioned that reverse causality cannot be discarded in the present cross-sectional study. However, there is evidence in the literature on bullying predicting psychotic phenomena. In the prospective population-based study of Kelleher et al (2013), a bidirectional relationship was observed between bullying and psychosis. Even after accounting for this bidirectional relationship with several strict adjustments, trauma was strongly predictive of psychotic experiences (Kelleher et al., 2013).

Despite these limitations, our study has several strengths. This is the first study to investigate the association of psychotic symptoms and bullying in PBD patients. The prevalence of psychosis, suicidal behavior, and bullying in our sample were similar to those reported in the literature. Nonetheless, the inclusion of patients at all levels of symptom severity, treatment, and phase of illness allows for a broader generalization.

It is important to know which modifying predictors are involved in the course of PBD to guide prevention and intervention strategies programs, such as, integrating the school environment in the treatment of the disease. School bullying programs focusing on potential groups of victims, as PBD, instead of in those who bully, may reduce the burden of bullying victimization.

In summary, our study found a significant association between psychotic symptoms with bullying and suicidal behavior in children and adolescents with BD. The association between bullying, psychosis and suicidal behavior may reflect a causal relationship and/or shared risk factors. Psychotic experiences and suicidality may serve as indicators of poor prognosis and may be related to genetic vulnerability and socio-environmental risk factors, such as bullying. Future longitudinal studies with a bigger sample including other potential confounding factors, such as other childhood traumatic events, measures of

impulsivity, problem solving, family environment and protective factors could help to better understand the association between psychosis and bullying in PBD.

References

- Associação Brasileira de Pesquisa de Mercado. Critério de classificação econômica Brasil, 2010. <http://www.abep.org/criterio-brasil>
- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O.A., Bellivier, F., Melle, I., Etain, B., 2016. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int. J. Bipolar Disord.* 4, 2. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
- Aas, M., Henry, C., Bellivier, F., Lajnef, M., Gard, S., Kahn, J.P., Lagerberg, T. V., Aminoff, S.R., Bjella, T., Leboyer, M., Andreassen, O.A., Melle, I., Etain, B., 2017. Affective lability mediates the association between childhood trauma and suicide attempts, mixed episodes and co-morbid anxiety disorders in bipolar disorders. *Psychol. Med.* 47, 902–912. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003081>
- Agnew-Blais, J., Danese, A., 2016. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 3, 342–349. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H.L., Polanczyk, G., Moffitt, T.E., Caspi, A., 2011. Childhood Trauma and Children's Emerging Psychotic Symptoms: A Genetically Sensitive Longitudinal Cohort Study. *Am. J. Psychiatry* 168, 65–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040567>
- Bebbington, P., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., 2004. Psychosis, victimization and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br. J. Psychiatry* 185, 220–226. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.3.220>
- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L.,

- Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., Amore, M., 2016. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 327–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014>
- Birmaher, B., Axelson, D.A., Strober, M., Gill, M.K., Valeri, S., Chiappetta, L., Ryan, N., Leonard, H., Hunt, J., Iyengar, S., Keller, M., 2006. Clinical Course of Children and Adolescents with Bipolar Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 63, 175–183. <https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.175>
- Buuren, S. van, Groothuis-Oudshoorn, K., 2011. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Softw.* 45. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
- Caetano, S.C., Olvera, R.L., Hunter, K., Hatch, J.P., Najt, P., Bowden, C., Pliszka, S., Soares, J.C., 2006. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J. Affect. Disord.* 91, 33–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.008>
- Catone, G., Marwaha, S., Kuipers, E., Lennox, B., Freeman, D., Bebbington, P., Broome, M., 2015. Bullying victimisation and risk of psychotic phenomena: analyses of British national survey data. *The Lancet Psychiatry* 2, 618–624. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00055-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00055-3)
- da Costa, S.C., Passos, I.C., Lowri, C., Soares, J.C., Kapczinski, F., 2016. Refractory bipolar disorder and neuroprogression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 70, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.005>
- De Luca, V., Tharmalingam, S., Kennedy, J.L., 2007. Association study between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene and suicidality in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 22, 282–287. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.12.001>
- Duffy, A., Goodday, S., Passos, I.C., Kapczinski, F., 2017. Changing the bipolar illness trajectory. *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30352-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30352-2)

- Etain, B., Lajnef, M., Bellivier, F., Henry, C., M'bailara, K., Kahn, J., Leboyer, M., Fisher, H., 2017. Revisiting the association between childhood trauma and psychosis in bipolar disorder: A quasi-dimensional path-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 84, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.022>
- Faravelli, C., Mansueto, G., Palmieri, S., Lo Sauro, C., Rotella, F., Pietrini, F., Fioravanti, G., 2017. Childhood Adversity, Cortisol Levels, and Psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 205, 574–579. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000699>
- Geller, B., Tillman, R., Craney, J.L., Bolhofner, K., 2004. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 459–467. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.5.459>
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J.L., DelBello, M.P., Soutullo, C., 2001. Reliability of the Washington University in St. Louis kiddie schedule for affective disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 450–455. <https://doi.org/10.1097/00004583-200104000-00014>
- Goldstein, T.R., Birmaher, B., Axelson, D., Ryan, N.D., Strober, M.A., Gill, M.K., Valeri, S., Chiapetta, L., Leonard, H., Hunt, J., Bridge, J.A., Brent, D.A., Keller, M., 2005. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord.* 7, 525–535. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00263>
- Goldstein, T.R., Ha, W., Axelson, D.A., Goldstein, B.I., Liao, F., Gill, M.K., Ryan, N.D., Yen, S., Hunt, J., Hower, H., Keller, M., Strober, M., Birmaher, B., 2012. Predictors of Prospectively Examined Suicide Attempts Among Youth With Bipolar Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1113–1122. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.650>
- Hennig, T., Jaya, E.S., Lincoln, T.M., 2016. Bullying Mediates Between

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Psychotic Experiences in Early Adolescence. *Schizophr. Bull.* sbw139. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw139>

Hua, L.L., Wilens, T.E., Martelon, M., Wong, P., Wozniak, J., Biederman, J., 2011. Psychosocial Functioning, Familiality, and Psychiatric Comorbidity in Bipolar Youth With and Without Psychotic Features. *J. Clin. Psychiatry* 72, 397–405. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06025yel>

Kamali, M., Saunders, E.F.H., Prossin, A.R., Brucksch, C.B., Harrington, G.J., Langenecker, S.A., McInnis, M.G., 2012. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 136, 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.027>

Kapczinski, N.S., Mwangi, B., Cassidy, R.M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M.B., Kauer-Sant'anna, M., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>

Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., 1997. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 980–8. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>

Kelleher, I., Keeley, H., Corcoran, P., Ramsay, H., Wasserman, C., Carli, V., Sarchiapone, M., Hoven, C., Wasserman, D., Cannon, M., 2013. Childhood Trauma and Psychosis in a Prospective Cohort Study: Cause, Effect, and Directionality. *Am. J. Psychiatry* 170, 734–741. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12091169>

Kowatch, R.A., Youngstrom, E.A., Danielyan, A., Findling, R.L., 2005. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 7,

483–496. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00261.x>

Lereya, S.T., Copeland, W.E., Costello, E.J., Wolke, D., 2015. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *The Lancet Psychiatry* 2, 524–531. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00165-0)

Leszczyńska-Rodziewicz, A., Szczepankiewicz, A., Dmitrzak-Węglarz, M., Skibińska, M., Hauser, J., 2012. Association between functional polymorphism of the AVPR1b gene and polymorphism rs1293651 of the CRHR1 gene and bipolar disorder with psychotic features. *J. Affect. Disord.* 138, 490–493. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.025>

Leverich, G.S., Post, R.M., Keck, P.E., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Kupka, R.W., Nolen, W.A., Suppes, T., McElroy, S.L., Grunze, H., Denicoff, K., Moravec, M.K., Luckenbaugh, D., 2007. The Poor Prognosis of Childhood-Onset Bipolar Disorder. *J. Pediatr.* 150, 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.10.070>

Librenza-Garcia, D., Kotzian, B.J., Yang, J., Mwangi, B., Cao, B., Pereira Lima, L.N., Bermudez, M.B., Boeira, M.V., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80, 538–554. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.004>

Luukkonen, A.-H., Räsänen, P., Hakko, H., Riala, K., 2010. Bullying behavior in relation to psychiatric disorders and physical health among adolescents: A clinical cohort of 508 underage inpatient adolescents in Northern Finland. *Psychiatry Res.* 178, 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.022>

Mwangi, B., Wu, M.J., Cao, B., Passos, I.C., Lavagnino, L., Keser, Z., Zunta-Soares, G.B., Hasan, K.M., Kapczinski, F., Soares, J.C., 2016. Individualized Prediction and Clinical Staging of Bipolar Disorders Using Neuroanatomical Biomarkers. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.01.001>

Myin-Germeys, I., van Os, J., 2007. Stress-reactivity in psychosis: Evidence

- for an affective pathway to psychosis. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 409–424.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.09.005>
- Ouellet-Morin, I., Danese, A., Bowes, L., Shakoor, S., Ambler, A., Pariante, C.M., Papadopoulos, A.S., Caspi, A., Moffitt, T.E., Arseneault, L., 2011. A Discordant Monozygotic Twin Design Shows Blunted Cortisol Reactivity Among Bullied Children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 50, 574–582.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.02.015>
- Passos, I.C., Mwangi, B., 2018. Machine learning-guided intervention trials to predict treatment response at an individual patient level: an important second step following randomized clinical trials. *Mol. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0250-y>
- Passos, I.C., Mwangi, B., Kapczinski, F., 2016. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *The Lancet Psychiatry* 3, 13–15.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00549-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00549-0)
- Passos, I.C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., Kapczinski, F., 2016. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 134, 91–103. <https://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Read, J., Van Os, J., Morrison, A.P., Ross, C.A., 2005. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: A literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 330–350.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>
- Romero, S., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, T., Goldstein, B.I., Gill, M.K., Iosif, A., Strober, M.A., Hunt, J., Esposito-Smythers, C., Ryan, N.D., Leonard, H., Keller, M., 2009. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 112, 144–150.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.005>
- Sartori, J.M., Reckziegel, R., Passos, I.C., Czepielewski, L.S., Fijtman, A., Sodré, L.A., Massuda, R., Goi, P.D., Vianna-Sulzbach, M., Cardoso, T. de A., Kapczinski, F., Mwangi, B., Gama, C.S., 2018. Volumetric brain magnetic resonance imaging predicts functioning in bipolar disorder: A

- machine learning approach. *J. Psychiatr. Res.* 103, 237–243.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.023>
- Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D., Lewis, G., Thompson, A., Zammit, S., Duffy, L., Salvi, G., Harrison, G., 2009. Prospective Study of Peer Victimization in Childhood and Psychotic Symptoms in a Nonclinical Population at Age 12 Years. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 527.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.23>
- Sourander, A., Jensen, P., Ronning, J.A., Niemela, S., Helenius, H., Sillanmaki, L., Kumpulainen, K., Piha, J., Tamminen, T., Moilanen, I., Almqvist, F., 2007. What Is the Early Adulthood Outcome of Boys Who Bully or Are Bullied in Childhood? The Finnish “From a Boy to a Man” Study. *Pediatrics* 120, 397–404. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2704>
- Trotta, A., Di Forti, M., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A., Mulè, A., Ferraro, L., Formica, I., Murray, R.M., Fisher, H.L., 2013. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr. Res.* 150, 169–175.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.001>
- van Bergen, A.H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M.H., Spijker, A.T., Hoencamp, E., Regeer, E.J., Knapen, S.E., Riemersma-van der Lek, R.F., Schoevers, R., Stevens, A.W., Schulte, P.F., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N.J., Kupka, R.W., Sommer, I.E.C., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Boks, M.P.M., 2018. The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychol. Med.* 1–13.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718002854>
- van Dam, D.S., van der Ven, E., Velthorst, E., Selten, J.P., Morgan, C., de Haan, L., 2012. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 42, 2463–2474.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712000360>

- Van Meter, A.R., Moreira, A.L.R., Youngstrom, E.A., 2011. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06290>
- Wu, M.-J., Mwangi, B., Bauer, I.E., Passos, I.C., Sanches, M., Zunta-Soares, G.B., Meyer, T.D., Hasan, K.M., Soares, J.C., 2017. Identification and individualized prediction of clinical phenotypes in bipolar disorders using neurocognitive data, neuroimaging scans and machine learning. *Neuroimage* 145, 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.016>
- Wu, M.J., Mwangi, B., Bauer, I.E., Passos, I.C., Sanches, M., Zunta-Soares, G.B., Meyer, T.D., Hasan, K.M., Soares, J.C., 2017a. Identification and individualized prediction of clinical phenotypes in bipolar disorders using neurocognitive data, neuroimaging scans and machine learning. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.016>
- Wu, M.J., Mwangi, B., Passos, I.C., Bauer, I.E., Bo, C., Frazier, T.W., Zunta-Soares, G.B., Soares, J.C., 2017b. Prediction of vulnerability to bipolar disorder using multivariate neurocognitive patterns: a pilot study. *Int. J. Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0101-9>

Contributors

All authors contributed to the final version of the manuscript and have approved the final article. Their individual contribution to the article were:

Jandira Rahmeier Acosta: conception and design, acquisition of data, drafting of manuscript, critical revision, statics analyses. Franco Zortea: conception of the idea, construct the data bank and statics analyses. Diego Librenza-Garcia: machine learning analyses, drafting of manuscript, critical revision. Devon Watts: drafting of manuscript, critical revision. Ana Paula Francisco: acquisition of data, drafting of manuscript, critical revision. Bruno Raffa: acquisition of data, critical revision. Gledis Lisiane Motta: conception of the idea, acquisition of data, critical revision. André Kohmann: acquisition of data, critical revision. Fabiana Eloisa Mugnol: acquisition of data, critical revision. Silza Tramontina: Supervision of the collection of the data from the patients, critical revision and drafting of manuscript. Ives Cavalcante Passos: conception and design of the idea, supervision of the article organization and the data collection, critical revision and drafting of manuscript.

Declarations of interest

Ives Cavalcante Passos has received consulting fees from Torrent/Omnifarma. He has received research grants from CNPq/CAPES. Ana Paula Francisco has been receiving a scholarship that is partially financed by Shire. The remaining authors does not have competing interests to declare.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo dessa dissertação foi avaliar a relação entre história de sintomas psicóticos no TB em crianças e adolescentes com bullying. A prevalência de bullying na nossa amostra foi de 37,5% e é similar à prevalência mundial de 35% encontrada em uma meta-análise sobre assunto (55). Estudos de base populacional têm encontrado sistematicamente um risco 2 a 4 vezes maior para fenômenos psicóticos em crianças e adolescentes que sofrem bullying. O único estudo em crianças e adolescentes que avaliou a relação entre algum diagnóstico psiquiátrico (TDAH) com bullying e desenvolvimento de sintomas psicóticos, encontrou um risco 2 vezes maior para o desenvolvimento de sintomas psicóticos(48). Em nosso estudo, psicose esteve correlacionada com 7,3 mais chances de ser vítima de bullying, quase o dobro do que o encontrado na população em geral (44, 45,46) e quase 4 vezes mais que no TDAH (48).

Além do bullying, comportamento suicida também foi associado com psicose após regressão logística, com OR de 7,6. Nível socioeconômico inferior e maior gravidade da doença foram correlacionados com psicose somente na análise univariada. Já na análise estatística suplementar com machine learning, os 4 principais preditores para diferenciar os pacientes com história de psicose daqueles sem psicose foram, em ordem de importância, bullying, escala CGI, comportamento suicida e nível socioeconômico (acurácia = 75%; kappa=0.45, AUC = 0.86). Juntos, os achados da análise estatística mostram que sintomas psicóticos estão associados com estressores ambientais e com fatores conhecidos de pior prognóstico no TB.

A associação entre experiências psicóticas, bullying e comportamento suicida pode refletir uma relação causal e / ou estar relacionada a possíveis fatores de risco compartilhados. Evidências sugerem que os estressores ambientais, principalmente os traumas na infância, interagem de maneira sinérgica com genes de vulnerabilidade para TB, influenciando no seu aparecimento, progresso e prognóstico da doença(51,56,57). A partir dessas informações podemos pensar que, para indivíduos vulneráveis, os sintomas psicóticos são um indicador de mau prognóstico, decorrentes da interação entre gene e fatores ambientais, como bullying.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como o pequeno tamanho

amostral, o que restringiu o poder estatístico do estudo. Como nosso estudo é transversal, não podemos inferir relação causal entre as variáveis psicose e bullying. Entretanto, em um estudo longitudinal de base populacional, bullying foi fator preditivo para psicose, mesmo após ser controlado para uma direção bidirecional de efeito (20). Os achados do no estudo precisam ser avaliados com cautela, já que não avaliamos intensidade, frequência ou relação temporal entre psicose e bullying, características que podem influenciar essa associação. Por fim, a amostra ser proveniente de um ambulatório de um hospital terciário limita a generalização para outros cenários.

Existem alguns pontos de relevância do presente estudo que valem a pena serem discutidos. Primeiro, este é o primeiro estudo na literatura que aborda a relação entre sintomas psicóticos e bullying em crianças e adolescentes com TB. Em segundo lugar, os achados encontrados na análise estatística com modelo de regressão logística e na análise suplementar com modelo de machine learning são semelhantes e reforçam a existência da associação. Em terceiro lugar, a inclusão de pacientes com vários níveis de severidade, tratamento e fases da doença permite uma maior generalização dos achados.

Nosso achado positivo de relação entre psicose e bullying no TBIA mostra a necessidade de perguntar sobre bullying na avaliação desses pacientes. Além disso, pacientes com histórico de sintomas psicóticos deve ter atenção especial na avaliação de comportamento suicida e severidade da doença, mesmo que não apresentem sintomas psicóticos no presente.

Apesar do nosso estudo não ter o poder de inferência causal, esse achado pode ajudar a guiar programas sobre bullying nas escolas focando em estratégias seletivas, aumentando a chance de sua eficácia. O reconhecimento de grupos de alto risco como alunos com TBIA, especialmente aqueles com história de psicose ao longo da vida, poderia ajudar na escolha do tipo de abordagem. Por exemplo, estratégias com o objetivo de regular as emoções e impulsividade nesses alunos poderia tornar esses programas mais efetivos, ajudando a reduzir os prejuízos associados à doença.

9. REFERENCIAS DA DISSERTAÇÃO:

1. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1993 May;150(5):720–7. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.150.5.720>
2. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2015 Jun;131(6):417–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12408>
3. Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2011 Mar 7;68(3):241.
4. Keck PE, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2003 Jul [cited 2016 Sep 5];44(4):263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923703>
5. Leverich GS, Post RM, Keck PE, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, et al. The Poor Prognosis of Childhood-Onset Bipolar Disorder. *J Pediatr* [Internet]. 2007 May;150(5):485–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347606010390>
6. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2011 Sep 15;72(09):1250–6. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007438>
7. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9):846–71.
8. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Clinical Course of Children and Adolescents With Bipolar Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 Feb 1;63(2):175.

9. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant'anna M, et al. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017.
10. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* [Internet]. 1994 Aug;31(4):281–94.
11. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:459–67.
12. Dunayevich E, Keck PE. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2000 Jul;2(4):286–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-000-0069-4>
13. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2001 Aug;3(4):202–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-5618.2001.30405.x>
14. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, et al. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder and family history of psychiatric illness. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Nov [cited 2016 Sep 5];96(1–2):127–31.
15. Tillman R, Geller B, Klages T, Corrigan M, Bolhofner K, Zimmerman B. Psychotic phenomena in 257 young children and adolescents with bipolar I disorder : delusions and hallucinations (benign and pathological). *Bipolar Disord*. 2008;10:45–55.
16. Hua LL, Wilens TE, Martelon M, Wong P, Wozniak J, Biederman J. Psychosocial Functioning, Familiality, and Psychiatric Comorbidity in Bipolar Youth With and Without Psychotic Features. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2014 Sep 25];72(03):397–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740758/>
17. Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, et al.

- Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 Sep 5];91(1):33–7.
18. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* [Internet]. 2005 Dec;7(6):483–96.
 19. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;80(1):19–28.
 20. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, et al. Childhood Trauma and Psychosis in a Prospective Cohort Study: Cause, Effect, and Directionality. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul;170(7):734–41. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12091169>
 21. Kelleher I, Devlin N, Wigman JTW, Kehoe A, Murtagh A, Fitzpatrick C, et al. Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychol Med* [Internet]. 2014 Jun 12;44(08):1615–24.
 22. Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S. Phenomenology and Outcome of Subjects With Early- and Adult-Onset Psychotic Mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157:213–9.
 23. Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1991 May [cited 2016 Sep 5];30(3):457–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055884>
 24. Ratheesh A, Davey CG, Daglas R, Macneil C, Hasty M, Filia K, et al. Social and academic premorbid adjustment domains predict different functional outcomes among youth with first episode mania. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;219(May):133–40.
 25. Strober M. Bipolar Illness in Adolescents With Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1982 May 1;39(5):549.

26. Caldieraro MA, Sylvia LG, Dufour S, Walsh S, Janos J, Rabideau DJ, et al. Clinical correlates of acute bipolar depressive episode with psychosis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;217(March):29–33.
27. Canuso CM, Bossie C a, Zhu Y, Youssef E, Dunner DL. Psychotic symptoms in patients with bipolar mania. *J Affect Disord* [Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Sep 5];111(2–3):164–9.
28. Dell’Osso B, Camuri G, Cremaschi L, Dobreá C, Buoli M, Ketter TA, et al. Lifetime presence of psychotic symptoms in bipolar disorder is associated with less favorable socio-demographic and certain clinical features. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2017 Jul;76:169–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X17300123>
29. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2002 Jun 1;59(6):530.
30. Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE. Age at Onset, Childhood Psychopathology, and 2-Year Outcome in Psychotic Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:307–9.
31. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):525–35.
32. Papolos D, Hennen J, Cockerham MS. Factors associated with parent-reported suicide threats by children and adolescents with community-diagnosed bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2005 Jun;86(2–3):267–75.
33. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, Goldstein BI, Liao F, Gill MK, et al. Predictors of Prospectively Examined Suicide Attempts Among Youth With Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov 1;69(11):1113–22.
34. Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. Strategy for Investigating Interactions Between Measured Genes and Measured Environments. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 May 1;62(5):473.
35. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood

- maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(1):427–34.
36. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Beyond LM. Beyond genetics : childhood affective trauma in bipolar disorder. 2008;867–76.
 37. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, Van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;
 38. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Aug 24];3(4):342–9.
 39. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec 2;209(06):454–9.
 40. Romero S, Birmaher B, Axelson D, Goldstein T, Goldstein BI, Gill MK, et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Jan;112(1–3):144–50.
 41. van Dam DS, van der Ven E, Velthorst E, Selten JP, Morgan C, de Haan L. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Dec 9;42(12):2463–74.
 42. Sourander A, Jensen P, Ronning JA, Niemela S, Helenius H, Sillanmaki L, et al. What Is the Early Adulthood Outcome of Boys Who Bully or Are Bullied in Childhood? The Finnish “From a Boy to a Man” Study. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Aug 1;120(2):397–404.
 43. Parker G, Fletcher K, McCraw S, Futeran S, Hong M. Identifying antecedent and illness course variables differentiating bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Jun;148(2–3):202–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.061>
 44. Schreier A, Wolke D, Thomas K, Horwood J, Hollis C, Gunnell D, et al.

- Prospective Study of Peer Victimization in Childhood and Psychotic Symptoms in a Nonclinical Population at Age 12 Years. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 May 1;66(5):527.
45. Catone G, Marwaha S, Kuipers E, Lennox B, Freeman D, Bebbington P, et al. Bullying victimisation and risk of psychotic phenomena: analyses of British national survey data. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul;2(7):618–24.
 46. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ, Wolke D. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun;2(6):524–31.
 47. Trotta A, Di Forti M, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David A, et al. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Oct;150(1):169–75.
 48. Hennig T, Jaya ES, Lincoln TM. Bullying Mediates Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Psychotic Experiences in Early Adolescence. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 Nov 1;43(5):1036–44.
 49. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1997 Jul 24;36(7):980–8.
 50. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, DelBello MP, et al. Reliability of the Washington University in St. Louis kiddie schedule for affective disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001;40(4):450–5.
 51. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016.
 52. Passos IC, Mwangi B. Machine learning-guided intervention trials to

- predict treatment response at an individual patient level: an important second step following randomized clinical trials. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 21; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41380-018-0250-y>
53. Librenza-Garcia D, Kotzian BJ, Yang J, Mwangi B, Cao B, Pereira Lima LN, et al. The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Sep;80:538–54.
 54. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* [Internet]. 2011;45(3). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>
 55. Modecki KL, Minchin J, Harbaugh AG, Guerra NG, Runions KC. Bullying Prevalence Across Contexts: A Meta-analysis Measuring Cyber and Traditional Bullying. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2014 Nov;55(5):602–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.06.007>
 56. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Dec 13;4(1):2.
 57. da Costa SC, Passos IC, Lowri C, Soares JC, Kapczinski F. Refractory bipolar disorder and neuroprogression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct;70:103–10.

10. ANEXOS

Anexo I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE (RESOLUÇÃO Nº 466/2012 - CNS)

Seu dependente e você estão sendo convidados a participar do projeto de pesquisa nº 07-641 – Programa de Transtorno Bipolar em Crianças e Adolescentes e a proposta deste Programa é sistematizar o atendimento, o diagnóstico e o estabelecimento de estratégias de intervenção para o Transtorno.

O Transtorno Bipolar causa muitos problemas ao longo da vida das crianças e dos adolescentes, é uma doença crônica, não tem cura, mas pode ter controle dos sintomas. Este programa vai ajudar no diagnóstico e no tratamento de seu filho até ele(ela) completar 18 anos.. A participação de seu filho(ou filha) neste programa vai ajudar os psiquiatras a conhecer melhor o Transtorno Bipolar e com isto seu filho (ou filha) vai também se beneficiar destes conhecimentos assim como haverá benefícios para outros pacientes e suas famílias.

Caso você aceite que seu dependente participe deste protocolo, certifica que está de que será necessário responder a uma série de entrevistas semi-estruturadas e escalas de avaliação que poderão levar cerca de uma hora cada. Quando necessário poderá ser colhido material sanguíneo para estudos bioquímicos ou genéticos desde que não estejam envolvidos riscos para a saúde do meu filho(a). O material poderá ser congelado por até 5 anos, para eventuais análises em projetos futuros. Os dados resultantes destas entrevistas e escalas poderão ser utilizados para fins de estudos com destruição da identificação. Caso a utilização desse material seja enquadrada em algum novo projeto, sei que o novo projeto deverá passar novamente por análise da Instituição adequada (Comitê de Ética e Pesquisa), para receber aprovação específica. Também declara estar ciente de que poderá ser novamente contatado para dar seu novo consentimento.

O potencial benefício para a sociedade é que este Programa pode incrementar o conhecimento sobre estes transtornos. Também seu filho(a) estará recebendo avaliação e tratamento.

A participação do seu dependente é voluntária e ligada ao seu consentimento. Ele poderá receber atendimento neste mesmo hospital ou na rede de saúde da comunidade, caso decida não participar. E é possível solicitar o desligamento a qualquer momento.

Não haverá nenhum custo para o paciente ou sua família em relação aos exames realizados. Também não haverá nenhum pagamento para o paciente participar do programa.

As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto.

Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificar seu dependente.

Mais informações poderão ser obtidas com a Dra. Silzá Tramontina, pelo telefone 3359-8272, que está apta a solucionar minhas dúvidas. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

O presente TCLE será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outro mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome do participante:

Assinatura

Nome do responsável:

Assinatura: (se aplicável)

Nome do pesquisador:

Assinatura

(aquele que conduziu o processo do consentimento)

Porto Alegre, de de 20

**Anexo II – Columbia Suicidal Severity Rating Scale (versão de triagem) –
Módulo de avaliação do comportamento suicida**

**ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO
DE COLUMBIA (C-SSRS)**

Base de partida/Versão de triagem

Versão de 14/01/2009

***Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.;
Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.***

Aviso: Esta escala se destina a ser utilizada por indivíduos que receberam treinamento em sua administração. As perguntas contidas na Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia são sugestões de investigação. Acima de tudo, a determinação da presença de ideação ou comportamento suicida depende do julgamento do indivíduo que administra a escala.

*As definições dos eventos com comportamento suicida desta escala são baseadas nas definições utilizadas em **The Columbia Suicide History Form**, desenvolvido por John Mann, MD e Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, págs. 103 -130, 2003.)*

Para a reprodução do C-SSRS entre em contato com Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; contato para pedidos e treinamento posnerk@nyspi.columbia.edu

<p>COMPORTAMENTO SUICIDA (Marque um "X" em todos os itens que se aplicam, caso sejam eventos distintos. É necessário perguntar sobre todos os tipos de comportamento suicida)</p>	<p>Durante a vida</p>	<p>Últimos anos</p>
<p>Tentativa efetiva: Um ato potencialmente autolesivo cometido com ao menos algum desejo de morrer, <i>como resultado da ação</i>. O comportamento foi, em parte, pensado como um método para se matar. A intenção não precisa ser de 100%. Se existe qualquer intenção / desejo de morrer associado ao ato, este pode ser considerado como uma tentativa de suicídio efetiva. Não é necessário haver qualquer lesão ou ferimento, apenas um potencial para lesionar ou ferir. Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa. Inferindo intenção: Mesmo que a pessoa negue a intenção / o desejo de morrer, esta deve ser inferida clinicamente a partir do comportamento ou das circunstâncias. Por exemplo, a única intenção que se pode inferir de um ato altamente letal que, obviamente, não é um acidente, é a intenção de suicídio (p.ex., tiro na cabeça, pular da janela de um andar alto). Também se deve inferir intenção de morrer, se alguém nega esta intenção, mas pensa que o que fez poderia ser letal. Você cometeu uma tentativa de suicídio? Você fez alguma coisa para se ferir? Você fez alguma coisa perigosa que poderia ter matado você? <i>O que você fez?</i> Você ___ como uma maneira de pôr fim à sua vida? Você queria morrer (nem que fosse só um pouquinho) quando você ___? Você estava tentando pôr um fim à sua vida quando você ___? Ou Você pensou que era possível ter morrido com ___? Ou você fez isso unicamente por outras razões / sem QUALQUER intenção de se matar (como para aliviar o estresse, sentir-se melhor, ganhar simpatia ou para fazer qualquer outra coisa acontecer)? (Comportamento autolesivo sem intenção suicida) Caso sim, descreva: O/A paciente se engajou em um comportamento autolesivo não suicida?</p>	<p>Sim Não</p> <p>Nº total de tentativas efetivas</p>	<p>Sim Não</p> <p>Nº total de tentativas efetivas</p>
<p>Tentativa interrompida: Quando a pessoa é impedida (por uma circunstância externa) de iniciar o ato potencialmente autolesivo (<i>se não fosse por isso, uma tentativa efetiva teria ocorrido</i>). Overdose: A pessoa tem pílulas na mão, mas é impedida de ingeri-las. Uma vez que ela tenha ingerido qualquer quantidade de pílulas, o ato se torna uma tentativa e não uma tentativa interrompida. Tiro: a pessoa tem uma arma apontada para si, a arma é retirada por outra pessoa ou de alguma forma ela é impedida de puxar o gatilho. Uma vez que ela puxar o gatilho, mesmo que a arma não dispare é considerado como uma tentativa. Pular: A pessoa está pronta para pular, é agarrada e retirada da beirada. Enforcamento: A pessoa tem um laço em torno do pescoço, mas ainda não começou a se enforcar - é impedida de fazer isso. Houve alguma vez em que começou a fazer alguma coisa para pôr fim à sua vida, mas alguém ou alguma coisa o/a impediu antes que você realmente fizesse algo? Caso sim, descreva:</p>	<p>Sim Não</p> <p>Nº total de tentativas interrompidas</p>	<p>Sim Não</p> <p>Nº total de tentativas interrompidas</p>

<p>Tentativa abortada: Quando a pessoa começa a dar os primeiros passos em direção a uma tentativa de suicídio, mas para antes de realmente se engajar em qualquer comportamento autodestrutivo. Os exemplos são parecidos com os de tentativas interrompidas, exceto pelo fato da pessoa parar sozinha, em vez de ser parada por alguma outra coisa. <i>Houve alguma vez em que você começou a fazer alguma coisa para tentar pôr fim à sua vida, mas você mesmo/a parou antes de efetuar a ação?</i> Caso sim, descreva:</p>	<p>Sim Não</p> <p>Nº total de tentativas abortadas</p>	<p>Sim Não</p> <p>N total de tentativas abortadas</p>
<p>Atos ou comportamentos preparatórios: Atos ou preparação tendo em vista uma tentativa de suicídio iminente. Isso pode incluir qualquer coisa além de uma verbalização ou pensamento, tal como planejar um método específico (p. ex., comprar pílulas, adquirir uma arma) ou preparar-se para a morte por suicídio (p. ex., desfazer-se de coisas, escrever um bilhete suicida). <i>Você deu algum passo em direção a cometer uma tentativa de suicídio ou a preparar-se para se matar (tal como reunir pílulas, adquirir uma arma, dar pertences de valor ou escrever um bilhete suicida)?</i> Caso sim, descreva:</p>	<p>Sim Não</p>	<p>Sim Não</p>
<p>Comportamento suicida: Presença de comportamento suicida durante o período de avaliação.</p>	<p>Sim Não</p>	<p>Sim Não</p>

Anexo III - ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – Severidade da doença (CGI-S)

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de severidade da doença deste paciente no momento?

- 0. () Não avaliado
- 1. () Não está doente
- 2. () Muito leve
- 3. () Leve
- 4. () Moderada
- 5. () Acentuada
- 6. () Grave
- 7. () Extremamente grave