

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

Cristiane dos Santos Machado

**Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da
população americana através do uso de *machine learning***

Porto Alegre, 2020

CRISTIANE DOS SANTOS MACHADO

Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da população americana através do uso de *machine learning*

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. Ives Cavalcante
Passos

Porto Alegre, 2020

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

dos Santos Machado, Cristiane

Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da população americana através do uso de machine learning / Cristiane dos Santos Machado. -- 2020.

72 f.

Orientador: Ives Cavalcante Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. tentativas de suicídio. 2. NESARC. 3. predição. 4. machine learning. 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).

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA
CRISTIANE DOS SANTOS MACHADO**

**Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da
população americana através do uso de *machine learning***

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.

Porto Alegre. Aprovada em: __/__/____/

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da população americana através do uso de *machine learning*”, elaborada por Cristiane dos Santos Machado como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Relator: Prof. Dr. Maurício Kunz (UFRGS)

Prof.^a Dr.^a Simone Hauck (UFRGS)

Dr.^a Juliana Mastella Sartori (Externo a UFRGS)

Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos (Orientador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio incondicional aos estudos, mesmo, por vezes, eu ficando mais ausente.

Agradeço ao Professor Ives Cavalcante Passos pela orientação, apoio e presença constante durante todo o processo do mestrado.

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

RESUMO

O suicídio é uma das principais causas de morte no mundo e um evento trágico, mas altamente prevenível. Entretanto, ainda há pouca consciência de uma estratificação objetiva para o risco de suicídio. A presente dissertação tem como objetivo desenvolver modelos para prever tentativas de suicídio na população americana em geral (Objetivo 1) e em participantes com episódios depressivos maiores ao longo da vida (Objetivo 2), usando técnicas de *machine learning* associadas a variáveis sociodemográficas, de eventos estressantes da vida e variáveis clínicas. Para alcançar esse objetivo e abordar as limitações de trabalhos anteriores, utilizamos o *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC). O NESARC é uma coorte publicamente disponível, mediante solicitação, com 43.093 participantes e com um período de seguimento de três anos. Ele foi realizado em duas ondas. Entrevistas presenciais foram realizadas com 43.093 indivíduos na Onda 1, com uma taxa de 81% de resposta. A onda 2 envolveu reavaliações presenciais com todos os participantes da onda 1, refletindo 34.653 entrevistas concluídas. As variáveis preditoras foram avaliadas na Onda 1, enquanto que o desfecho (participantes que tentaram suicídio *versus* participantes que não tentaram suicídio entre a Onda 1 e a Onda 2) foi avaliado na Onda 2. Nós utilizamos o *elastic net regularization* como nossa análise primária, mas também o *random forest* e o *artificial neural networks*. O modelo construído com o *elastic net regularization* distinguiu indivíduos que tentaram suicídio daqueles que não tentaram com uma área sob a curva ROC (AUC) de 0,89, acurácia balanceada de 81,86%, especificidade de 89,22% e sensibilidade de 74,51% para a população geral. Para os participantes com episódios depressivos maiores ao longo da vida, a AUC foi de 0,89, a acurácia balanceada de 81,64%, a especificidade de 85,86% e a sensibilidade de 77,42%. As variáveis mais importantes com o *elastic net* foram transtorno de personalidade borderline, transtorno de estresse pós-traumático e descendência asiática para o modelo com todos os participantes; e tentativa prévia de suicídio, transtorno de personalidade borderline e ter ficado uma noite no hospital por causa da depressão no modelo com indivíduos com episódios depressivos maiores ao longo da vida. *Random forest* e *artificial neural networks* tiveram desempenho semelhantes em comparação ao *elastic net*. Dessa forma, através desse trabalho, concluímos que o risco de tentativa de suicídio pode ser estimado com alta precisão, em nível individual, em uma amostra representativa da população americana, por meio da incorporação de variáveis sociodemográficas, de fatores estressantes da vida e de variáveis clínicas. Estudos futuros que integrem dados de diferentes níveis biológicos, como dados genéticos e de saúde digital, podem ajudar a construir modelos mais precisos.

Palavras-chave: Tentativa de suicídio. Machine learning. Predição. NESARC.

ABSTRACT

Suicide is a major cause of death worldwide and a tragic but highly preventable event. However, there is still little awareness of objective suicide risk stratification. The present dissertation aims to develop models to predict suicide attempts in the general population (Aim 1) and in participants with lifetime major depressive episodes (Aim 2) by using machine learning techniques coupled with sociodemographic, stressful life events, and clinical data. To achieve this and to address the limitations of prior works, we used the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). NESARC is representative cohort publicly available by request with 43,093 participants a 3-year follow-up period. It was conducted in two waves. Face-to-face interviews were conducted with 43,093 respondents in Wave 1, yielding an overall response rate of 81%. Wave 2 of the NESARC involved face-to-face reinterviews with all Wave 1 participants, reflecting 34,653 completed interviews. Predictor variables were assessed in Wave 1, while the outcome (participants who attempted suicide versus participants who did not between Wave 1 and Wave 2) was assessed in Wave 2. We used elastic net regularization as our primary analysis, plus random forest, and artificial neural networks. The model built with elastic net regularization distinguished individuals who had attempted suicide from those who had not with an area under the ROC curve (AUC) of 0.89, balanced accuracy 81.86%, specificity 89.22%, and sensitivity 74.51% for the general population. For participants with lifetime major depressive episodes, AUC was 0.89, balanced accuracy 81.64%, specificity 85.86%, and sensitivity 77.42%. The most important variables for the model with elastic net were borderline personality disorder, posttraumatic stress disorder, and being of Asian descent for the model in all participants; and previous suicide attempt, borderline personality disorder, and stay overnight in hospital because of depression for the model in participants with lifetime major depressive episodes. Random forest and artificial neural networks had similar performance compared to elastic net. In conclusion, risk for suicide attempt can be estimated with high accuracy at an individual subject level by incorporating sociodemographic, stressful life events and clinical variables in a US national representative sample. Future studies integrating data from different biological levels, such as genetics and digital health data, could potentially help to build more accurate models.

Keywords: Suicide attempt. Machine learning. Prediction. NESARC

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANN: *Artificial Neural Networks*.

EM: *Elastic Net*.

IMC: Índice de Massa Corporal.

OR: *Odds Ratio*.

OMS: Organização Mundial da Saúde

TDM: Transtorno Depressivo Maior

THB I: Transtorno de Humor Bipolar I

THB II: Transtorno de Humor Bipolar II

NESARC: *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*

TEPT: Transtorno de Estresse Pós-traumático

SUMÁRIO

1. Apresentação	10
2. Introdução	11
3. Revisão da Literatura	13
3.1 Epidemiologia.....	13
3.2 Fatores de risco.....	13
3.2.1 Fatores de risco sociodemográficos.....	13
3.2.1.1 Idade.....	13
3.2.1.2 Gênero.....	15
3.2.1.3 Renda, escolaridade, etnia e estado civil.....	16
3.2.2 Tentativas de suicídio prévias e ideação suicida.....	17
3.2.3 Histórico familiar	18
3.2.4 Adoção.....	19
3.2.5 Índice de Massa Corporal	20
3.2.6 Experiências adversas na infância e minorias sexuais.....	21
3.2.7 Transtornos psiquiátricos.....	22
3.2.8 Específicos para o transtorno de humor.....	23
3.3 Estudos de predição.....	24
3.4 Machine learning na predição de tentativas de suicídio.....	25
4. Justificativa	27
5. Objetivos	28
6. Considerações Éticas	29
7. Artigo	30
7.1 Carta de submissão.....	30
7.2 Versão do manuscrito submetido.....	31
8. Conclusão e Considerações finais	58
9. Referências	60
10. Anexos	64
10.1 Material suplementar do artigo	64

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Predição de tentativas de suicídio em uma amostra representativa da população americana através do uso de *machine learning*”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

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

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

Importante ressaltar que outro fruto desse trabalho foi a apresentação oral no 9º Congresso Cérebro, Comportamentos e Emoções - *Brain* 2019, que ocorreu em Brasília em junho de 2019. Além disso, durante o período de mestrado, realizei junto a membros do grupo de pesquisa o seguinte trabalho: *Neuroprogression in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review*, que foi submetido e aguarda publicação.

2. INTRODUÇÃO

O suicídio continua sendo uma importante causa de morte em indivíduos de diferentes faixas etárias e classes econômicas. Atualmente cerca de 800.000 indivíduos morrem anualmente por suicídio em todo o mundo e estima-se que para cada morte cerca de 20-30 tentativas de suicídio ocorram (1). Além disso, os comportamentos relacionados ao suicídio são complexos. Geralmente nenhum fator isolado é suficiente para explicar um comportamento relacionado ao suicídio e, ao mesmo tempo, a presença de fatores de risco não necessariamente levam a tal comportamento. Na maioria dos casos os vários fatores de risco atuam de forma cumulativa e modificam de forma direta e/ou indireta a vulnerabilidade de um indivíduo frente a situações estressoras (2).

Existem vários estudos sobre os fatores de risco associados ao suicídio. Entre os fatores sociodemográficos encontram-se dados sobre a idade, o gênero, o estado civil, a renda, o trabalho, a escolaridade, a etnia e o país em que reside (1,3). Os transtornos psiquiátricos também aumentam a frequência dos comportamentos relacionados ao suicídio de forma significativa, com cerca de 90% das pessoas que morrem por suicídio apresentando um transtorno psiquiátrico (4); associação esta que também ocorre em relação às tentativas de suicídio (5). Além disso, existem outros fatores importantes, como, por exemplo: ter tido experiências adversas na infância, como abuso sexual ou violência física (6); ter sido adotado (7); histórico familiar de suicídio (8); pertencer a grupos minoritários (9); e diagnósticos clínicos, como obesidade (10).

Além de um conhecimento amplo em relação à importância individual dos diferentes fatores de risco, a forma como eles se relacionam também estão sendo estudadas. Indivíduos mais jovens, por exemplo, demonstraram diferentes características associadas ao comportamento de suicídio em comparação aos indivíduos mais velhos (11); da mesma forma, indivíduos do sexo feminino demonstraram diferentes padrões, frequência e diferentes diagnósticos predisponentes em comparação aos indivíduos do sexo masculino (4). O que ainda é pouco compreendido, porém, é como integrar todos esses diferentes fatores de risco de uma forma mais eficaz para conseguirmos

construir modelos que permitam estimar a probabilidade de um indivíduo tentar suicídio.

Tentativas de criação de modelos estão sendo propostas, porém apresentam várias limitações, como o curto período de seguimento, o desenho transversal dos estudos, modelos estatísticos limitados a um algoritmo linear, amostras pequenas, e não avaliação dos efeitos combinados dos múltiplos fatores de risco (12). Dessa forma, torna-se importante o desenvolvimento de estudos que abordem essas limitações. O uso de algoritmos para prever o risco de tentativa de suicídio permitirá a implementação de estratégias eficazes para a prevenção desses comportamentos e, conseqüentemente, prevenção das mortes por suicídio.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia

Em 2012, o suicídio representou 1,4% de todas as mortes no mundo, tornando-a a 15ª principal causa de morte, segundo a Organização Mundial da Saúde (1). Globalmente, quase 800 000 suicídios ocorrem todos os anos, com uma taxa global de 10,5 suicídios por 100.000 habitantes em 2016 (13,7 para homens e 7,5 para mulheres) (13). Quase um terço dessas mortes ocorrem entre os jovens e o suicídio é a segunda principal causa de morte na idade entre 15 e 29 anos (1,13).

Uma pesquisa da Organização Mundial de Saúde, que incluiu 108 705 pessoas, demonstrou que as estimativas de prevalência em doze meses de ideação, planos e tentativas de suicídio são, respectivamente, de 2,0%, 0,6% e 0,3% para os países desenvolvidos e de 2,1%, 0,7% e 0,4%, para os países em desenvolvimento (14). Ao longo da vida, a prevalência mundial estimada de ideação, planos e tentativas de suicídio é de 9,2%, 3,1% e 2,7%, respectivamente, com 60% das transições de ideação para planejamento e tentativa ocorrendo dentro do primeiro ano após o início da ideação suicida (3).

3.2 Fatores de risco

3.2.1 Fatores de risco sociodemográficos

3.2.1.1 Idade

Com relação à idade, dados da OMS demonstram que as taxas de suicídio são mais baixas em pessoas com menos de 15 anos e mais altas nas pessoas com 70 anos ou mais para homens e mulheres em quase todas as regiões do mundo. Os padrões de idade por sexo, entretanto, nas taxas de suicídio entre as idades de 15 e 70 anos variam de acordo com a região. Em algumas regiões, as taxas de suicídio aumentam constantemente com a idade, enquanto em outras há um pico nas taxas de suicídio em adultos jovens que desaparece na meia-idade. Da mesma forma, em algumas regiões, o padrão de idade em homens e mulheres é semelhante, enquanto em outras regiões é bastante diferente (1). Nos Estados Unidos, em 2017, por exemplo, em

comparação às demais faixas etárias, as taxas de suicídio foram mais altas na faixa etária entre 45 e 64 anos nas mulheres, enquanto que nos homens as taxas de suicídio foram mais altas naqueles com 75 anos ou mais (15).

Conforme demonstrado na figura 1, dada a proporção muito maior da população global que reside nos países de baixa e média renda, 75,5% de todos os suicídios globais ocorrem nesses países, embora a taxa de suicídio seja um pouco mais alta nos países de alta renda do que nos países de baixa e média renda - 12,7 versus 11,2 por 100.000 habitantes (1). As principais diferenças entre países de alta renda e países de baixa e média renda são que adultos jovens e mulheres idosas em países de baixa e média renda têm taxas de suicídio muito mais altas do que suas contrapartes em países de alta renda, enquanto que os homens de meia idade em países de alta renda têm taxas de suicídio muito mais altas que a média dos homens de meia idade em países de baixa e média renda (1).

Suicídios globais por idade e nível de renda do país em 2012

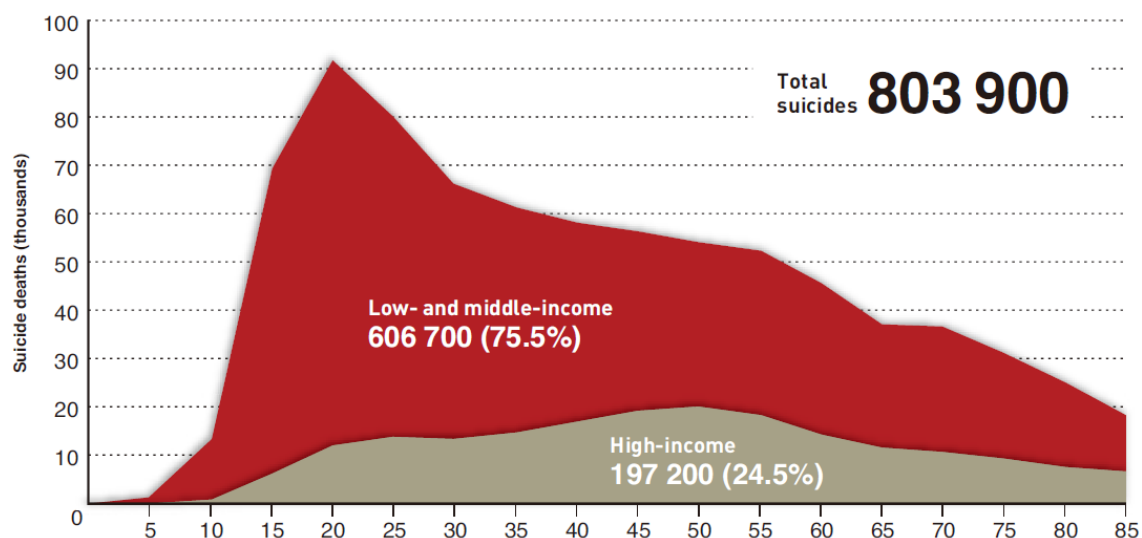


Figura 1. Suicídios globais por idade e nível de renda do país em 2012. Fonte: OMS (1)

Características e fatores de risco associados ao comportamento suicida variam ao longo do ciclo vital. Um estudo transnacional com 84.850 adultos demonstrou que a idade está inversamente relacionada ao risco de diferentes comportamentos suicidas, com *odds ratio* aumentando à medida que a idade diminuía: 50-64 anos (2,6-3,4), 35-49 anos (4,2-5,6) e 18-34 anos (9,5-12,4)

(3). Outro estudo que avaliou, através de autópsia psicológica, 645 indivíduos que faleceram por suicídio constatou que diversas características diferenciavam os indivíduos de acordo com a idade da morte. Níveis mais altos de impulsividade, histórico de agressão ao longo da vida e busca por novidades foram associados aos indivíduos mais jovens, enquanto que níveis crescentes de prevenção de danos foram associados ao aumento da idade. Esses efeitos não foram observados entre os controles vivos analisados e eles se mantiveram após se considerar os transtornos psiquiátricos dos participantes e as características dos informantes (11).

3.2.1.2 Gênero

Homens são 75% mais propensos do que mulheres a morrer como resultado de suicídio, como demonstrado nos dados da figura 1 da OMS (16). Essa diferença entre os gêneros, porém, varia de acordo com a região em questão, sendo que nos países mais ricos essa taxa está em torno de 3, enquanto que nos países em desenvolvimento essa proporção cai para 1,5 suicídios em homens para cada mulher (1).

Mortes globais por suicídio por idade e sexo, 2016

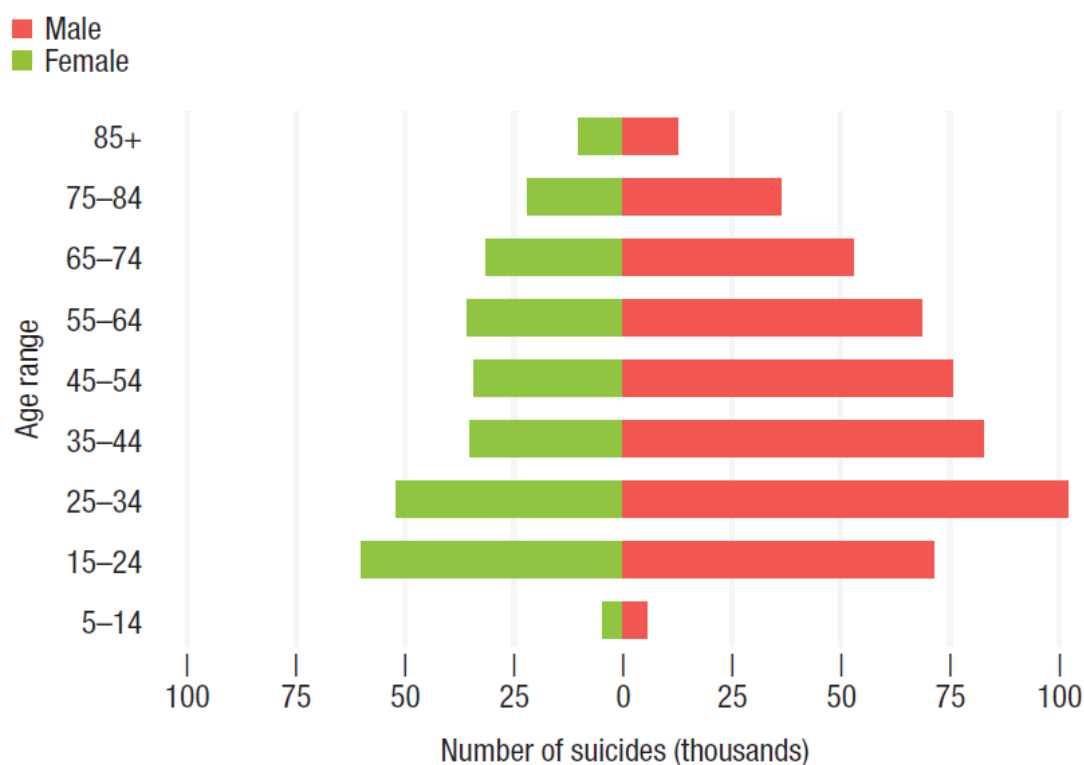


Figura 2. Mortes globais por suicídio por idade e sexo, 2016. Fonte: OMS (16)

As tentativas de suicídio, por sua vez, são mais comuns entre as mulheres do que entre os homens. Um estudo transnacional sobre os fatores de riscos associados a comportamentos de suicídio em uma amostra de 84.850 pessoas demonstrou uma maior chance de mulheres terem histórico de tentativas de suicídio ao longo da vida, com OR de 1,7 (3). Existem muitas razões possíveis para diferentes taxas de suicídio em homens e mulheres, como questões de igualdade de gênero, diferenças nos métodos socialmente aceitáveis para lidar com o estresse e conflitos, disponibilidade e preferência por diferentes meios de suicídio, padrões de consumo de álcool e diferenças nas taxas de procura por ajuda para o tratamento dos transtornos mentais (1).

Um estudo de coorte retrospectivo usando um banco de dados de registros médicos automatizado selecionou 849.434 adultos britânicos para avaliar a relação entre Índice de Massa Corpórea (IMC) e suicidalidade. A taxa de incidência de tentativa de suicídio foi maior em mulheres do que em homens e diminuiu com a idade em homens e mulheres, atingindo as taxas mais baixas aos 60-69 anos, com ligeiro aumento na idade ≥ 70 anos. Já o suicídio foi significativamente maior nos homens do que nas mulheres e variou entre os grupos etários, sem uma tendência clara (17).

3.2.1.3 Renda, escolaridade, etnia e estado civil

Um estudo transnacional sobre os fatores de riscos associados a comportamentos de suicídio em uma amostra de 84850 pessoas (já citado anteriormente em relação à idade e ao gênero) demonstrou que o comportamento suicida também está significativamente associado a ter menos anos de educação formal e a ser solteiro (3).

Em relação a etnia, uma revisão sobre o risco de suicídio entre minorias étnicas e imigrantes demonstrou associação entre suicidalidade e ser imigrante. Além disso, foi encontrada uma correlação positiva entre comportamento suicida e o país de origem, com mulheres imigrantes não europeias com um risco maior de tentativas de suicídio, um grupo que incluía mulheres jovens de origem no sul da Ásia e de origem africana (18). Um estudo

americano que utilizou uma amostra nacional de 2095 indivíduos de origem asiática mostrou que a frequência dos comportamentos de suicídio nessa população variava, com uma maior probabilidade de comportamentos de suicídio em indivíduos da faixa etária dos 18 aos 34 anos em comparação às demais faixas etárias, em mulheres nascidas nos EUA em comparação aos homens, tanto nascidos nos EUA quanto imigrantes; e em asiáticos de baixa renda em comparação aos asiáticos de alta renda (19).

Um estudo, realizado na Noruega entre 2005 e 2015, com dados baseados em registros, sobre a relação da renda familiar com a expectativa de vida e causas específicas de morte incluiu 3.041.828 pessoas com mais de 40 anos. A expectativa de vida foi 8,4 anos maior para as mulheres e 13,8 anos maior para os homens entre o 1% mais rico em comparação ao 1% mais pobre. De 2005 a 2015, as diferenças na expectativa de vida por renda aumentaram, em grande parte, devido a mortes por doenças cardiovasculares, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e demência em grupos etários mais velhos e devido a mortes por uso de substâncias e suicídios em grupos etários mais jovens. Em indivíduos com idade entre 40 e 49 anos, as mortes por transtornos por uso de substâncias e suicídio contribuíram mais do que as por doença cardiovascular e câncer para as diferenças de expectativa de vida relacionadas à renda (20).

3.2.2 Tentativas de suicídio prévias e ideação suicida

Estima-se que, para cada pessoa que morra por suicídio, mais de 20 outras tentam suicídio (13). De fato, tentativas de suicídio são um importante fator de risco para suicídios subsequentes, tanto na população geral quanto em algumas amostras específicas (3,9). Em um estudo da Finlândia envolvendo pacientes com histórico de tentativa de suicídio, 8% dos pacientes que tentaram suicídio cometeram suicídio durante um seguimento de 12 anos. Após a tentativa de suicídio, a alta intenção de se matar também foi um fator de risco significativo para a morte por todas as causas e para o suicídio (22). Em uma coorte nacional sueca, 48.834 homens jovens, de 18 a 20 anos, recrutados para o serviço militar de 1969 a 1970, foram acompanhados por registros oficiais durante um período de 37 anos. Um total de 2,4% (1195) tentaram

suicídio e destes 11,1% (133) cometeram suicídio posteriormente, enquanto que o número de suicídio entre os indivíduos que não possuíam histórico de tentativa de suicídio prévia foi apenas de 1% (482) (23). Na “National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)”, que incluiu 5692 indivíduos, o histórico de tentativas de suicídio anteriores foi o fator mais fortemente associado com as tentativas de suicídio nos 12 meses subsequentes e, entre as pessoas com ideação, os indivíduos com histórico de tentativas anteriores tiveram uma OR de tentativas de suicídio em 12 meses de 58 (21). Uma metanálise mostrou que o risco de suicídio após uma tentativa de suicídio foi de 1,6% no ano seguinte e de 3,9% após 5 anos e a taxa estimada de repetição da auto-agressão não fatal foi de 16,3% em 1 ano (24). Além disso, a repetição da auto-agressão também foi associada a um aumento do risco de suicídio. Pacientes que se apresentaram em um hospital por auto-agressão mais de uma vez têm aproximadamente o dobro do risco de suicídio subsequente em comparação àqueles que foram apenas uma vez (25).

Pacientes com transtorno de humor que internaram após uma tentativa de suicídio recente também possuem um risco de suicídio maior nos anos subsequentes em comparação aos pacientes com transtorno de humor que internaram sem um histórico de tentativa de suicídio recente. Isso ocorreu principalmente no primeiro ano, período em que apresentaram um risco de suicídio de 12% versus 2%, respectivamente (26).

3.2.3 Histórico familiar

A transmissão familiar dos comportamentos de suicídio e dos transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno depressivo maior, embora parcialmente sobrepostos, é distinta. Um estudo que comparou os familiares de 58 probandos de adolescentes que cometeram suicídio e de 55 controles demograficamente semelhantes demonstrou que as tentativas de suicídio em familiares de primeiro grau dos indivíduos que cometeram suicídio eram mais frequentes do que nos familiares do grupo controle, mesmo após o controle para os transtornos psiquiátricos dos probandos e dos familiares, enquanto que o aumento na ideação suicida nos familiares dos probandos foi explicado pela maior frequência de transtornos psiquiátricos nos familiares (27). Outro estudo

que avaliou a importância dos traços cluster B como fenótipos intermediários dos comportamentos de suicídio comparou 718 parentes de primeiro grau derivados de 3 grupos: probandos deprimidos que cometeram suicídio, probandos deprimidos sem histórico de comportamento suicida e grupo controle. Os parentes de probandos que cometeram suicídio apresentaram níveis mais altos de comportamento suicida (10,8%) do que os parentes de probandos deprimidos sem histórico de comportamento suicida (6,5%) e do que parentes de probandos do grupo controle (3,4%). Os traços do “cluster B” mediaram, em parte, essa relação entre predisposição familiar e tentativas de suicídio nos parentes de primeiro grau (8).

3.2.4 Adoção

A adoção parece ser uma variável independente associada ao comportamento de suicídio. Uma análise secundária com dados da Onda 1 do estudo americano "*National Longitudinal Study of Adolescent Health*", que incluiu 214 adolescentes que viviam com suas mães adotivas e 6363 adolescentes que viviam com suas mães biológicas, demonstrou que os adolescentes adotados tiveram maior probabilidade de ter tentado suicídio no ano anterior (7,6% x 3,1%). Essa associação persistiu após ajuste para depressão e agressividade e não foi explicada pela impulsividade (28).

Outro estudo de coorte sueco acompanhou 1.274.312 indivíduos não adotados, 6.065 indivíduos adotados internacionalmente e 7.340 adotados nacionalmente. Em comparação aos indivíduos não adotados, um risco aumentado de comportamento suicida foi demonstrado tanto nos adotados internacionalmente (com razão de risco de 4,5 para tentativa de suicídio e 3,6 para suicídio) quanto nos adotados nacionalmente (com razão de risco de 2,8 para tentativa de suicídio e 2,5 para suicídio). Nos indivíduos adotados nacionalmente foi possível a obtenção dos dados da família biológica e, nesse caso, a morbidade dos pais biológicos explicou aproximadamente apenas um terço desse aumento do risco de comportamento suicida (7).

3.2.5 Índice de Massa Corporal

Em 2013, uma revisão crítica da literatura (29) e uma revisão sistemática (30) demonstraram uma relação inversa entre o IMC e o risco de morte por suicídio, independentemente da região de origem e do sexo dos participantes do estudo, mas, ao mesmo tempo, também demonstraram diferenças na relação entre o IMC e o risco de tentativas de suicídio e de ideação suicida de acordo com o gênero. Enquanto mulheres obesas tiveram mais tentativas de suicídio e ideação suicida em comparação a mulheres com IMC normal, homens obesos demonstraram menos tentativas e ideação suicida em comparação a homens com IMC normal.

Uma nova revisão sistemática e metanálise sobre o assunto foi publicada em 2016 (10). Este estudo apoiou a associação inversa entre o IMC e morte por suicídio, com estimativas que demonstraram que, em relação ao peso normal, o baixo peso estava associado significativamente a um risco aumentado de suicídio (HR = 1,21, IC 95% 1,07 a 1,36, $p = 0,002$), enquanto que a obesidade (HR = 0,71, IC 95% 0,56 a 0,89, $p = 0,003$) e o excesso de peso (HR = 0,78, IC 95% 0,75 a 0,82, $p < 0,0001$) foram significativamente associados a uma diminuição do risco de suicídio. Em relação à tentativa de suicídio e à ideação suicida não foi possível realizar uma metanálise e os autores concluíram, através de um resumo qualitativo da literatura, que as evidências eram conflitantes em relação à associação entre IMC e tentativa de suicídio e que as evidências não revelaram uma relação clara entre IMC e ideação suicida.

É possível que também existam diferenças na relação do IMC com comportamentos de suicídio em amostras específicas. Um estudo envolvendo indivíduos com transtorno bipolar, por exemplo, mostrou que pacientes obesos tinham quase duas vezes mais chances de ter um histórico de tentativa de suicídio em comparação a pacientes com transtorno bipolar sem obesidade (31). Como outro exemplo da interação de diferentes fatores com o IMC e o risco de suicídio, um estudo de coorte do Reino Unido (17) demonstrou que a relação entre IMC e tentativas de suicídio se modificou de acordo com o sexo e a existência de depressão nos indivíduos. Os autores reportaram uma propensão da taxa de incidência de tentativa de suicídio reduzir à medida que o

IMC aumentava nos homens com ou sem depressão. Entretanto, nas mulheres com depressão houve uma associação em forma de “L” entre a taxa de incidência de tentativa de suicídio e o IMC, com taxas maiores entre aquelas com IMC < 18,5, mas quase similar naquelas com IMC \geq 25 em comparação ao grupo de referência. Em mulheres sem depressão, eles relataram uma associação em forma de “U” entre o IMC e a tentativa de suicídio.

3.2.6 Experiências adversas na infância e minorias sexuais

Estudos demonstram tanto um efeito indireto (via mediadores) quanto um efeito direto das experiências adversas na infância no risco de suicídio nos adolescentes (32,33) e nos adultos (6). Uma pesquisa canadense, transversal, de base populacional, composta por 22.559 indivíduos com idade \geq 18 anos avaliou a relação de tentativas de suicídio prévias com experiências adversas na infância, incluindo abuso sexual na infância, abuso físico na infância e violência doméstica dos pais. As ORs de tentativas de suicídio foram significativamente maiores entre aqueles com histórico de qualquer uma dessas experiências adversas, e a depressão, a ansiedade, o abuso de substâncias e a dor crônica pareceram mediar parcialmente essas associações, sendo a depressão sozinha responsável por cerca de um quarto das associações entre tentativas de suicídio e abuso sexual e físico na infância (6). Com objetivo semelhante, um estudo com adolescentes comparou 206 indivíduos internados na psiquiatria e 203 controles da comunidade da mesma idade e sexo e observou um efeito direto positivo das experiências adversas na infância na suicidabilidade e um efeito indireto positivo mediado pela sintomatologia psiquiátrica, pela impulsividade e pelas disfunções familiares e sociais (32).

Minorias sexuais apresentam maior risco de transtornos psiquiátricos, ideação e tentativas de suicídio comparado com os heterossexuais (33,34). Uma coorte da Nova Zelândia, com 967 participantes de 21 a 25 anos de idade, mostrou que a orientação predominantemente homossexual apresentou taxas de transtornos mentais e comportamentos relacionados ao suicídio entre 1,5 e 12 vezes maiores do que naqueles com orientação exclusivamente

heterossexual. Essas associações persistiram após o ajuste para fatores de confusão e foram mais acentuadas nos homens do que nas mulheres (9).

Outro estudo com 4.955 estudantes de 97 escolas do ensino médio que avaliou a influência da identidade sexual e das experiências adversas na infância nos comportamentos de suicídio não encontrou interação entre identidade sexual e as experiências adversas na infância, porém também encontrou associação desses fatores com a suicidalidade separadamente. Os homossexuais, os bissexuais e os estudantes que não tinham certeza de sua identidade sexual tiveram níveis mais altos de ideação e tentativas de suicídio. As experiências adversas na infância incluíram abuso sexual, abuso físico, ter presenciado violência doméstica em casa, ter vivenciado doenças mentais em casa ou ter presenciado abuso de substâncias. A presença de maior número de diferentes experiências adversas na infância, assim como todas as experiências adversas na infância individualmente foram mais frequentes entre os homossexuais, bissexuais e indivíduos que não tinham certeza de sua identidade sexual do que entre os estudantes heterossexuais. Além disso, quanto maior o número de diferentes experiências adversas na infância vivenciadas maior a frequência dos comportamentos de suicídio em todas as amostras (33).

3.2.7 Transtornos psiquiátricos

Cerca de 90% das pessoas que cometem suicídio apresentam um transtorno psiquiátrico. Estudos com indivíduos que faleceram por suicídio e com uso da autópsia psicológica como metodologia de reconstrução dos diagnósticos psiquiátricos foram usados em uma metanálise, que incluiu 3275 casos de suicídio, dos quais 87,3% foram diagnosticados com algum transtorno mental antes de sua morte. Houve diferenças na importância dos transtornos psiquiátricos de acordo com o gênero, com diagnósticos de transtornos relacionados ao uso de substâncias, transtornos de personalidade e transtornos de origem na infância sendo os mais comuns entre os homens, enquanto que os transtornos de humor, incluindo os transtornos depressivos, foram os mais comuns entre as mulheres (4).

Os comportamentos de suicídio também estão associados aos transtornos psiquiátricos. Em um estudo prospectivo de 10 anos foram coletados dados de 3021 indivíduos com idade inicial entre 14 e 24 anos. A existência prévia da maioria dos transtornos psiquiátricos elevou o risco para a primeira tentativa de suicídio subsequente. Os maiores riscos foram associados ao transtorno de estresse pós-traumático, à distímia e à dependência de nicotina. A existência de comorbidades psiquiátricas elevou ainda mais o risco para a primeira tentativa de suicídio, com um relação crescente, em que quanto mais transtornos um sujeito tivesse, maior seria seu risco de ter uma primeira tentativa de suicídio (5).

Num estudo transnacional com 84.850 adultos, a presença de um transtorno psiquiátrico prévio se mostrou associado a um risco aumentado de comportamentos de suicídio, mesmo após o controle para fatores sociodemográficos, características dos comportamentos de suicídio e país de origem (3). As relações foram mais fortes para os transtornos de humor (OR = 3,4-5,9) e os transtornos de controle de impulso (3,3-6,5), seguidos pelos transtornos de ansiedade (2,8-4,8) e transtornos por uso de substâncias (2,8-4,6). Curiosamente, os fatores de risco diagnósticos mais fortes variaram de acordo com o país de origem, com os transtornos de humor sendo mais fortes nos países desenvolvidos e os transtornos de controle de impulso nos países em desenvolvimento. Essas associações foram atenuadas ao tentar prever planos e tentativas de suicídios nos indivíduos com ideação suicida, com as ORs entre 1,0-2,1 em todas as categorias. Entre os indivíduos com ideação suicida, o risco de fazer uma tentativa foi maior para aqueles com transtornos por uso de substâncias e transtorno de controle de impulsos, sugerindo que esses transtornos estejam mais fortemente associados à ideação suicida se tornar uma ação. Os resultados também mostraram uma forte relação dose-resposta entre o número de transtornos mentais presentes e o risco de comportamentos de suicídio (3).

3.2.8 Específicos para o transtorno de humor

Uma metanálise e meta-regressão da correlação de tentativas de suicídio e mortes por suicídio no transtorno bipolar conduzidas pela

"International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide" encontraram que os fatores significativamente associadas às tentativas de suicídio foram sexo feminino, idade mais jovem no início da doença, polaridade depressiva no primeiro episódio de humor, polaridade depressiva no episódio de humor atual ou mais recente, transtorno de ansiedade, transtorno por uso de substâncias ilícitas, transtorno por uso de álcool, transtorno de personalidade "cluster B" e histórico de suicídio em familiares de primeiro grau. As mortes por suicídio, por sua vez, foram significativamente associadas ao sexo masculino e ao histórico de suicídio em familiares de primeiro grau (35).

O comportamento de suicídio pode variar de acordo com o transtorno de humor. Um estudo com 2826 pacientes com transtorno do humor acompanhados em um centro de pesquisa na Sardenha avaliou as taxas de ideação, tentativa de suicídio e suicídios nos diferentes transtornos de humor (THB I, THB II e Transtorno Depressivo Maior (TDM)) e os fatores de risco associados. Em relação à frequência dos comportamentos de suicídio (%de pacientes/ano) encontrou: mortes por suicídio: THB II (0,16) \geq THB I (0,14) > TDM (0,05); tentativas de suicídio: THB I (1,52) > THB II (0,82) > TDM (0,48); ideação suicida: THB II (42.7) > TDM (33.8) > THB I (22.7). Fatores associados independentemente a comportamentos relacionados ao suicídio incluíram diagnóstico de transtorno bipolar, hospitalizações por pessoa e início precoce da doença. Fatores associados à ideação suicida foram temperamento afetivo, diagnóstico de THB II e maior escore de depressão.

3.3 Estudos de predição

Uma metanálise que avaliou a evolução dos estudos sobre fatores de risco e predição de suicídio ao longo dos últimos 50 anos e que incluiu 365 estudos demonstrou que: a previsão de comportamentos de suicídio foi apenas ligeiramente melhor que a chance para todos os resultados; estudos raramente examinaram o efeito combinado de múltiplos fatores de risco; os fatores de risco têm sido homogêneos ao longo do tempo e a capacidade preditiva não melhorou ao longo de 50 anos de pesquisa (12).

Outra revisão sistemática foi realizada para identificar estudos que avaliaram longitudinalmente a acurácia preditiva para identificar pacientes com

alto risco de tentativa ou morte por suicídio através de modelos de predição de suicídio (36). Essa revisão destacou que a acurácia global dos estudos foi boa ($\geq 0,80$ na maioria dos modelos), enquanto que o valor preditivo positivo para mortalidade por suicídio foi extremamente baixa ($\leq 0,01$ na maioria dos modelos). Em relação à previsão de tentativas de suicídio foi destacado que as propriedades preditivas de alguns dos modelos foram mais acuradas, mas que os resultados variavam e foram altamente dependentes da coorte de interesse (por exemplo, se pacientes com automutilação). Além disso, nenhum estudo com acompanhamento longitudinal e com uma amostra nacionalmente representativa de uma população havia sido realizado até o momento.

3.4 Machine learning na predição de tentativas de suicídio

As abordagens de *machine learning* podem ser superiores às análises tradicionais de regressão múltipla porque nestas os coeficientes ficam instáveis quando existem altas correlações entre os preditores (37). Uma revisão sobre o uso do *machine learning* no estudo do suicídio descreveu as principais diferenças do uso dessas técnicas em comparação às técnicas tradicionais. Os autores destacam que os algoritmos de *machine learning* podem ser aplicados a grandes sistemas de dados disponíveis em ambientes de assistência médica (por exemplo, registros eletrônicos de saúde) e podem ser traduzidos em ferramentas mais precisas e de mais rápida aplicação na prática. Além disso, salientam que os algoritmos mais precisos e parcimoniosos para mapear um desfecho são determinados pelos próprios modelos de *machine learning* e que, embora os parâmetros possam ser ajustados e estabelecidos pelo pesquisador, o caminho que os dados percorrem na análise é amplamente determinado pelo método, enquanto que nas abordagens tradicionais é necessário que o pesquisador determine um algoritmo *a priori* e que teste suas exatas especificações. A proteção contra o *overfitting* também é um elemento central das técnicas de *machine learning* e aumentam a probabilidade de generalização dos resultados (38).

Uma revisão sistemática sobre o uso de *machine learning* no estudo de ideação e comportamentos relacionados ao suicídio e à autolesão não suicida, que foi publicada em 2018 e que incluiu 35 artigos, destacou que os estudos

com uso de *machine learning* melhoraram a acurácia preditiva em comparação às técnicas tradicionais, porém com limitações nos estudos relacionadas principalmente ao pequeno tamanho amostral, ao predomínio de estudos transversais, aos procedimentos serem reportados de forma inconsistente (o que dificulta a comparação das acurácias dos modelos) e a não validação dos resultados em amostras externas (39).

Desde então outros estudos de predição tem sido publicados. Um recente estudo longitudinal, prospectivo e de predição de tentativas de suicídio, através do uso de métodos de regressão e de machine learning, acompanhou, ao longo de 10 anos, 2797 adolescentes e adultos jovens da comunidade com idade entre 14 e 24 anos no momento da inclusão. Dezesesseis preditores foram selecionados *a priori* na literatura. Os quatro modelos preditivos, regressão logística, *Lasso*, *Ridge Regression* e *Random Forest* foram semelhantes, com acurácia entre 0,824 e 0,829 (40). Outro estudo longitudinal, mas retrospectivo, com uso de registros eletrônicos de saúde, também avaliou a predição de tentativas de suicídio em adolescentes através do uso de machine learning e encontrou boa acurácia nas predições, com melhora no desempenho à medida que as tentativas de suicídio se tornaram mais iminentes, e com o *Random Forest* superando significativamente a regressão logística em todas as comparações (41).

4. JUSTIFICATIVA

A importância desse estudo se justifica em função do suicídio ser um fenômeno complexo, frequente e altamente evitável. Dessa forma, a criação de modelos que identifiquem o risco de um indivíduo tentar suicídio permitirá a criação de estratégias e medidas para sua prevenção em um nível individual.

5. OBJETIVOS

Os objetivos dessa dissertação são:

- Revisar os fatores de risco associados aos comportamentos de suicídio.
- Desenvolver um modelo para prever tentativas de suicídio, em um nível individual, em uma coorte nacional e representativa da população americana, com uso de técnicas de machine learning e uso de variáveis sociodemográficas, clínicas e de eventos estressores da vida.
- Desenvolver, através de uma abordagem similar, um algoritmo para prever tentativas de suicídio futuras, em um nível individual, em uma amostra dessa população, com diagnóstico de episódio depressivo maior ao longo da vida.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS


O projeto foi aprovado pelo Comitê do *United States Census Bureau*. As análises foram realizadas diretamente por um estatístico que trabalha na *U.S. Census Bureau*, sendo que a equipe responsável pelo artigo não teve acesso direto ao banco de dados. Os resultados estatísticos relatados neste documento foram liberados pelo número de autorização do Conselho de Revisão de Divulgação do *Census Bureau* CBDRB-FY20-094. Além disso, todos os resultados foram revisados para garantir que nenhuma informação confidencial fosse divulgada e alguns resultados divulgados foram arredondados para minimizar o risco de divulgação dentro e entre os projetos. Quaisquer opiniões e conclusões aqui expressas são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente as opiniões do *U.S. Census Bureau*.

7. ARTIGO

7.1 Carta de submissão

JAMA Network[®]

JAMA The Journal of the
American Medical Association

[HOME](#) [AUTHOR INSTRUCTIONS](#)  [REVIEWER INSTRUCTIONS](#) [LOGOUT](#) [JOURNAL HOME](#)

Detailed Status Information

Manuscript #	JAMA20-0862
Current Revision #	0
Submission Date	01-31-2020 17:07
Current Stage	In Quality Control
Title	Prediction of suicide attempts in a prospective cohort study with a nationally representative sample of the US population: a machine learning study with clinical data
Manuscript Type	Original Investigation
Theme Issue	N/A
Corresponding Author	Ives Cavalcante-Passos (Federal University of Rio Grande do Sul)
Coauthors	Cristiane Machado , Pedro Ballester , Bo Cao , Benson Mwangi , Marco Caldieraro , Flavio Kapczinski , Ives Cavalcante-Passos (corr_auth)

7.2 Versão do manuscrito submetido

Title: Prediction of suicide attempts in a prospective cohort study with a nationally representative sample of the US population: a machine learning study with clinical data

Authors: Cristiane dos Santos Machado, MD^{1,2}; Pedro Ballester³; Bo Cao⁴; Benson Mwangi⁵; Marco Antonio Caldieraro^{1,2}; Flávio Kapczinski, MD, PhD^{1,2,3}; Ives Cavalcante Passos, MD, PhD^{1,2}.

Affiliations:

- 1- Laboratory of Molecular Psychiatry, Centro de Pesquisa Experimental (CPE) e Centro de Pesquisa Clínica (CPC), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil.
- 2- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculty of Medicine, Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Department of Psychiatry.
- 3- Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada
- 4- Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.
- 5- Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Science Center at Houston, Houston, Texas, USA.

Corresponding author:

Ives Cavalcante Passos, MD, PhD

Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, UFRGS

Serviço de Psiquiatria Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 4º andar, Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Brazil, 90035-003.

Email: ivescp1@gmail.com

Email of all authors:

Cristiane dos Santos Machado: csantosm14@gmail.com

Pedro Ballester: pedballester@gmail.com

Bo Cao: cloudbocao@gmail.com

Benson Mwangi: benson.mwangi@gmail.com

Marco Antonio Caldieraro: mcaldieraro@hcpa.edu.br

Flávio Kapczinski: flavio.kapczinski@gmail.com

Ives Cavalcante Passos: ivescp1@gmail.com

Manuscript word count:

2994 words

Key points:

Question: Can we predict suicide attempts in a nationally representative sample of the US adult population?

Findings: We predicted suicide attempts in a 3-year follow-up cohort using stressful life events, clinical and sociodemographic variables, and using machine learning techniques. Our model achieved an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.89, balanced accuracy 81.86%, specificity 89.22%, and sensitivity 74.51% for the general population. We also built models to predict suicide attempts in participants with lifetime major depressive episodes that achieved good performances.

Meaning: Risk for suicide attempts can be estimated with high accuracy at an individual subject level.

ABSTRACT

Importance: Suicide is a major cause of death worldwide and a tragic but highly preventable event. However, there is still little awareness of objective suicide risk stratification.

Objective: To develop predictive tools that can more accurately identify suicide risk in the general population and among participants with lifetime major depressive episodes by using machine learning techniques.

Design: We used a cohort called the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). NESARC was conducted in two waves. Wave 1 took place between 2001 and 2002 and Wave 2 in 2004–2005.

Setting: A nationally representative sample of the adult population in the United States was evaluated. Predictor variables included clinical, stressful life events, and sociodemographic variables from Wave 1; outcome included suicide attempt between Wave 1 and Wave 2.

Participants: Face-to-face interviews were conducted with 43,093 respondents from across the United States in Wave 1, yielding an overall response rate of 81%. Wave 2 of the NESARC involved face-to-face reinterviews with all Wave 1 participants, reflecting 34,653 completed interviews.

Results: The model built with elastic net regularization distinguished individuals who had attempted suicide from those who had not with an area under the ROC curve (AUC) of 0.89, balanced accuracy 81.86%, specificity 89.22%, and sensitivity 74.51% for the general population. For participants with lifetime major depressive episodes, AUC was 0.89, balanced accuracy 81.64%, specificity 85.86%, and sensitivity 77.42%. The most important predictor variables for the model were a diagnosis of borderline personality disorder, post-traumatic stress disorder, and being of Asian descent for the model in all participants; and previous suicide attempt, borderline personality disorder, and overnight stay in hospital because of depressive symptoms for the model in participants with lifetime major depressive episodes. Random forest and artificial neural networks had similar performance compared to elastic net.

Conclusions and Relevance: Risk for suicide attempt can be estimated with high accuracy at an individual subject level, which can allow personalized preventive strategies to prevent suicide attempt. Future studies integrating data from different biological levels, such as genetics, digital health and other socio-environmental data, could potentially help to build more accurate models.

Keywords: suicide, machine learning, NESARC, depression.

1. INTRODUCTION

About 800,000 people die by suicide every year making suicide the fifteenth leading cause of death worldwide according to the World Health Organization¹, and the second among 15 to 29 year-olds². In the United States (US), suicide rates increased from 1999 through 2017, and the age-adjusted suicide rate was 33% higher in 2017 than in 1999³. Despite these findings, there is still little awareness in medical practice of objective suicide risk stratification, which has led to suicide being referred to as “the quiet epidemic”⁴.

A growing body of knowledge has put forward several sociodemographic and clinical risk factors associated with individuals who attempt suicide⁵⁻⁷. For instance, gender, age, race, marital status, education, income, prior suicide attempt, stressful life events, and body mass index (BMI) are all variables associated with suicide attempts⁵⁻¹². Additionally, retrospective studies with psychological autopsies have shown that 90% of the subjects who died by suicide had a psychiatric disorder, including major depressive disorder, substance-related disorders, and/or personality disorders¹³. These efforts have largely reported average group-level differences between suicide attempters and non-attempters. However, what was not known until recently is how to integrate these variables to build models to estimate the probability of an individual attempting suicide. This is an important question because suicide is a highly preventable event¹⁴. It is known that interventions such as cognitive behavior therapy¹⁵ and lithium¹⁶ can significantly reduce suicide attempts.

Over the past five years, our group and others started to build machine learning models to predict suicide attempts¹⁷⁻²⁰. However, these studies had three limitations. First, most studies had only a few months of follow-up or relied on a retrospective or cross-sectional design⁵. Second, some of the studies aimed to build suicide prediction models within the general population^{5,6}, but they did not comprise nationally representative samples, which may have biased their findings. Third, some of the studies had a small sample size^{18,21}. It has also been stated recently that future studies should address specific populations with higher rates for suicide attempts, such as individuals with depressive episodes²².

The present study, therefore, aims to develop models to predict suicide attempts in the general population (Aim 1) and in participants with lifetime major

depressive episodes (Aim 2) by using machine learning techniques coupled with sociodemographic and clinical data. To address the limitations of previous studies, we used a nationally representative cohort publicly available by request with 43,093 participants and a follow-up period of 3 years²³. Of note, we used easily accessible clinical variables to achieve our aims.

2. METHODS

2.1 Data Collection, Study Design, and Participants

We used sociodemographic, clinical, and stressful life events data from a large 3-year follow-up study called the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)²⁴. NESARC was collected in two waves. Wave 1 was conducted in 2001–2002 and surveyed a representative sample of the adult population of the US, oversampling blacks, Hispanics, and young adults aged 18 to 24 years. The target population was the civilian noninstitutionalized population, 18 years and older, residing in households and group quarters. Face-to-face interviews were conducted with 43,093 respondents, yielding an overall response rate of 81%. Weighted data were adjusted to be representative of the civilian population of the US on socioeconomic variables based on the 2000 Decennial Census. The mean interval between Wave 1 and Wave 2 interviews was 36.6 (s.e. = 2.62) months. Wave 2 of the NESARC was conducted in 2004–2005 and involved face-to-face reinterviews with all Wave 1 participants, reflecting 34,653 completed interviews. More information about NESARC can be found elsewhere^{23,24}.

2.2 Assessments

The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Schedule – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*–Fourth Edition (AUDADIS-IV) was used²³. AUDADIS-IV is a fully structured diagnostic interview designed to assess alcohol, drug, and mental disorders according to DSM-IV diagnostic criteria in both clinical and general populations, with good to excellent reliability for most variables shown in test–retest studies²³.

2.3 Specific Aims

Aim 1 was to build a tool for predicting future suicide attempt in the general population that would be able to objectively stratify the risk at an individual level. To achieve this, we built machine learning models by using easily accessible predictor variables from Wave 1. The outcome was attempted suicide in the follow-up period and this was assessed in Wave 2, approximately three years later.

Aim 2 was to investigate whether a specific predictive clinical signature derived from a sample of this population, with lifetime major depressive episodes, could be created using a similar approach.

2.4 Selection of Predictor Variables

Selection of predictor variables to be utilized in “training” an algorithm is a challenge in machine learning. However, a recommended method of selecting relevant predictor variables is to use expert domain knowledge – largely from previously published literature²⁵. We selected predictor variables using *a priori* knowledge, through hypothesis-driven approaches. It is worth mentioning that these variables were decided *a priori* and approved by the U.S. Census Bureau before the analysis.

Predictor variables comprised psychiatric diagnoses (alcohol and drug use disorders, panic disorder, generalized anxiety disorder, specific phobia, social phobia, post-traumatic stress disorder (PTSD), major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar disorder, schizophrenia, and personality disorders); stressful life events in the past twelve months (e.g. death of a family member or a close friend, being fired or laid off from a job, getting separated or divorced, being a victim of any type of crime); sociodemographic variables (age, gender, race, marital status, education, income, being raised by biological parents or not); and BMI. Additional details on variables used are provided in the eMethods in the Supplement. Notably, the majority of variables selected were related to psychiatric comorbidities, given that most individuals who attempt suicide are affected by a psychiatric disorder^{26,27}. Recent findings have demonstrated that the effects of mental disorders on suicide risk can be exerted almost exclusively through a general psychopathology factor representing the shared effect across all mental disorders²⁷. In addition, all selected

sociodemographic variables were associated with suicide attempts in previous studies⁵⁻¹², as well as being raised by biological parents²⁸⁻³⁰ and BMI^{11,12} variables. Suicidal crises are typically triggered by recent life events³¹, but how stressful events interact with individual susceptibility to suicidal behavior or trait-like diathesis is as yet unclear³². Moreover, the specific nature of stressful life events can impact an individual in different ways¹⁰ and a greater understanding of this phenomenon is required.

For Aim 2, besides the predicting variables used in the first aim, we included another four predictor variables assessed only in participants with lifetime major depressive episodes: prior hospitalization because of depressive symptoms, past suicide attempts, age at onset of first episode of major depression, and suicidal ideation³³⁻³⁷.

2.5 Statistical Analysis

Descriptive analyses were reported as means (with standard deviations) or absolute and relative frequencies. We divided participants into two groups based on the outcome (participants who attempted suicide versus participants who did not between Wave 1 and Wave 2) for each aim, and we used chi-squared (χ^2) or Student t-tests to analyze sociodemographic and clinical variables among these groups.

The statistical summaries reported in this document have been cleared by the US Census Bureau's Disclosure Review Board release authorization number CBDRB-FY20-094.

2.5.1 Machine Learning Analysis

We used R software (Version R 3.3.1), RStudio (Version 0.99.902), and the following packages: *caret*, *glmnet*, *randomForest*, and *nnet* for this step³⁸. Machine learning approaches may be superior to traditional multiple regression analyses because coefficients are unstable when high correlations exist among predictors in traditional multiple regression analyses. The elastic net is a machine learning method that uses regularization with an embedded feature selection procedure. Through a cost function composed of both L1 (least absolute shrinkage and selection operator, *i.e.* Lasso regression) and L2 (Ridge regression) weight magnitude penalties, the method can remove predictors with

low impact on the outcome while regularizing for improved generalization. The coefficients of features less predictive to the outcomes shrunk toward zero simplifying the model, and reducing overfitting. As our dataset is composed of several attributes, identifying the most important of these enables wider applicability and more practical use of our predictive models.

As supplementary analysis, we also built models with two other machine learning models called random forest and artificial neural networks (ANN), because they can analyze complex relationships between variables, including nonlinear patterns²⁵. Random forest (or decision tree forests) is an ensemble-based method that builds multiple decision trees³⁹. The method combines the base principles of “bagging” with random feature selection to add additional diversity to the decision tree models. ANN model the relationship between a set of input and output signals using a model derived from our understanding of how a biological brain responds to stimuli from sensory inputs⁴⁰. We only used ANN with a single hidden layer.

To build the model, we randomly split the dataset into two parts: 1) a training dataset with 75% of the whole sample; 2) test datasets with 25% of the sample. We conducted imputation by removing all instances with missing data. After this, we used a standard machine learning protocol with 10-fold cross-validation, hyperparameter tuning, and class imbalance correction in the training dataset (Figure 1).

2.5.2 Class Imbalance

Class imbalance introduces a bias toward classifying all the data as the majority class (i.e. did not attempt suicide in the present study), which usually leads to poor detection of the infrequent class. For the elastic net model, we implemented a class weighting technique instead of under-sampling. Each instance of the dataset was reweighted according to the inverse of the frequency of their class, as follows:

$$w_i = c_i * \frac{p(n)}{p(y) + p(n)} + (1 - c_i) * \frac{p(y)}{p(y) + p(n)}$$

, where w_i is the weight for the instance i , $c_i \in \{0,1\}$ is the class of the instance i , and $p(y)$ and $p(n)$ are the marginal probabilities for the positive and negative class, respectively. Class imbalance for random forest and ANN was addressed

through a resampling step, which entailed randomly under-sampling the majority class so that both classes match the prevalence on the sample without further stratification of other confounding factors in each analysis followed by model training. The whole process was repeated in 50 iterations. The algorithm-predicted probabilities were averaged over the resampling iterations.

2.5.3 Model Performance Measures

The validity of the models to predict “unseen” subjects in test dataset was evaluated using sensitivity, specificity, balanced accuracy, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and AUC. We used a cutoff of 0.5 as the boundary for the class decision, that is, the algorithm classified probabilities above 50% as belonging to the positive outcome level (i.e. subject attempted suicide) and those below 50% to the negative outcome level (i.e. subject did not attempt suicide).

2.5.4 Variable importance

Variable importance was estimated using the standard procedures from the caret package. For elastic net, the values of the coefficients are used. For random forest, the model sensitivity to removing a predictor from its trees is used as a proxy for variable importance. For neural networks, the method described in Gavrey, 2003⁴¹ is used.

3. RESULTS

A total of 32,700 subjects were included in Aim 1 of this study and 6350 in Aim 2. Table 1 and Table 2 summarize the clinical and sociodemographic characteristics among participants who attempted suicide versus participants who did not between Wave 1 and Wave 2 for the general population and for participants with lifetime major depressive episodes, respectively. All variables showed differences between groups, except for BMI in the general population and gender, BMI, and specific phobia in the sample with lifetime major depressive episodes.

Figure 2 shows the ROC of all machine learning algorithms used in the analyses performed on both samples.

3.1 Elastic Net Regularization

The model built with elastic net regularization distinguished individuals who attempted suicide from those who did not with an AUC of 0.89 for Aim 1 and 0.89 for Aim 2. Balanced accuracy was 81.86% for Aim 1 and 81.64% for Aim 2. Other performance measures can be found in Table 3. The most important variables were borderline personality disorder, PTSD, and being of Asian descent for the model in all participants and previous suicide attempt, borderline personality disorder, and overnight stay in hospital because of depressive symptoms for the model in participants with lifetime major depressive episodes (eFigure 1 in the Supplement).

Performance measures for random forest and ANN can be found in Table 3, while variable importance for these models is provided in eFigure 2 in the Supplement.

4. DISCUSSION

This is the first study to evaluate the prediction of suicide attempt in a nationally representative sample of the US population. Our models achieved good performance and all algorithms achieved greater than chance (>50%) accuracy in distinguishing attempters from non-attempters, with balanced accuracy for suicide attempt exceeding 0.80 in all models. As our primary analysis, elastic net found the most relevant predictive variables that distinguished those who attempted suicide from those who did not in the general population, to be, in descending order, borderline personality disorder, PTSD, and being of Asian descent. Similarly, in the sample with lifetime major depressive episode, the most relevant predictor variables were, in descending order, previous suicide attempt, borderline personality disorder, and overnight stay in hospital because of depressive symptoms.

Psychopathology is strongly associated with suicidal behavior^{5,13}, and personality disorders, including borderline personality disorder, are also associated with premature mortality^{42,43}. For borderline personality disorder, the presence of suicide attempt or self-injurious behavior is one of the diagnostic criterias⁴⁴ and a defining feature of the disorder, with over 60% reporting multiple suicide attempts⁴⁵. An 8-year longitudinal follow-up study of 123 subjects with borderline personality disorder showed an increased risk of

suicide attempt associated with illness severity and socioeconomic status, including minority race and frequent changes in employment⁴⁶. PTSD is considered an independent predictor of attempted suicide^{47,48}. A cohort study of 1698 young adults showed an adjusted relative risk between PTSD and suicide attempt of 2.7, even after adjustment for a prior major depressive episode, alcohol and drug abuse or dependence, whereas exposure to traumatic events without PTSD was not associated with an increased risk of attempted suicide⁴⁸. A traumatic experience is required for a diagnosis of PTSD and it is highly prevalent in the childhood of those who develop a borderline personality disorder⁴⁹. Our results, combined with those of previous studies, may indicate that trauma is a significant predictor of a suicide attempt, but only for those who develop a trauma related disorder. A meta-analysis reinforced the evidence that a PTSD diagnosis is associated with increased suicidality and supported an important role of comorbid major depression in the etiology of suicidality in PTSD⁵⁰.

A literature overview about suicide risk among immigrants and ethnic minorities showed a positive correlation between suicidal behaviour and specific countries of origin. Non-European immigrant women demonstrated the highest risk for suicide attempt, a group that included young women of South Asian and black African origin⁵¹.

Suicide attempt and hospitalization are risk factors for subsequent suicide attempts and suicide in participants with mood disorders³⁵. A meta-analysis showed that the risk of suicide in people who presented to health care services after an incident of self-harm was 1.6% after 1 year and 3.9% after 5 years, and the estimated rate of repetition of nonfatal self-harm was 16.3% at 1 year, 16.8% at 2 years, and 22.4% at 5 years⁵². In a 5-year prospective study, 249 patients with major depressive disorder were assessed and history of suicide attempts showed a hazard ratio of 4.39 to predict suicide during the follow-up³⁴.

There is conflicting evidence regarding the association between BMI and attempted suicide¹². A critical review¹¹ demonstrated that among men, a high BMI was associated with a low risk of attempted or completed suicide, while there was a paradox among women, namely, a high BMI was associated with an elevated risk of attempted suicide but a low risk of completed suicide. BMI

was among the most important predictive variables only in the random forest model (a nonlinear algorithm), which may highlight the complexity of the relationship between BMI and suicide attempt.

A recent systematic review has discussed the finding that prediction models of suicide death and suicide attempt achieved good accuracy but the PPV were low with high false-positive rates¹⁷. Unfortunately, prevalence imposes a ceiling on PPV, so low PPV is expected because these models work with rare outcomes. Due to the higher prevalence of suicide attempt in the depressed sample, PPV was also higher (10.48%) compared to the general population (4.55%). These results are higher than most prior studies¹⁷.

The current study has some potential limitations. First, although our study has a longer follow-up period compared to prior literature (in Belsher's systematic review¹⁷ only one of the included studies had a follow-up of more than 2 years), death by suicide or suicide attempt could still be ahead for people considered as false positives. Second, we did not include exposure to early-life adversity, another well-characterized risk factor associated with suicidal behavior^{31,53}, because this data was not collected in Wave 1. Past suicide attempts are also strongly associated with suicidal behavior⁵², but this was not included in the analysis with the general population because it was only assessed in Wave 1 in individuals with lifetime major depressive episodes. Third, the models built in the present study may be useful for the US population; however, their accuracy should be assessed in other countries before implementation, as suicide attempts may vary according to culture and other population variables, such as religion².

In summary, we report a highly accurate algorithm that is able to identify suicide attempts in the general population and in individuals with lifetime major depressive episodes using clinical, sociodemographic, and stressful life events data in a nationally representative sample. These results suggest that it is possible to utilize clinical measures to identify individuals at greater risk of attempting suicide. Future studies integrating data from different biological levels, such as genetics, metabolomics, and digital health data⁵⁵ could potentially help to build more accurate models. Additionally, future studies should have even longer follow-up periods to increase PPV.

Acknowledgment:

The statistical summaries reported in this document have been cleared by the US Census Bureau's Disclosure Review Board release authorization number CBDRB-FY20-094. Any opinions and conclusions expressed herein are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the U.S. Census Bureau. In addition, all results have been reviewed to ensure that no confidential information is disclosed. We also acknowledge the statistician from the U.S. Census Bureau, Dr Jahn K. Hakes.

Conflict of Interest Disclosures: Machado C, Ballester P, Can B, Mwangi B, Caldieraro M, Kapczynski F have nothing to disclose. Passos IC receives research support from CAPES, FINEP, and CNPq.

5. REFERENCES

1. WHO. *Preventing Suicide A Global Imperative*. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131056/9789241564779_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed January 22, 2020
2. WHO. *National Suicide Prevention Strategies: Progress, Examples and Indicators*. 2018. https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/national_strategies_2019/en/. Accessed February 5, 2019
3. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Suicide Mortality in the United States, 1999–2017. *NCHS Data Brief, no 330 Hyattsville, MD Natl Cent Heal Stat* 2018. 2018;(330):1999-2017 https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db330_tables-508.pdf#2. Accessed December 22, 2019
4. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*. 2014; doi:10.1038/nrn3839
5. Borges G, Nock MK, Abad JMH, et al. Twelve month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1617-1628. doi:10.4088/JCP.08m04967blu
6. Borges G, Angst J, Nock MK, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC. Risk factors for twelve-month suicide attempts in the National Comorbidity

- Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med.* 2007;36(12):1747-1757
7. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry.* 2008;192(2):98-105. doi:10.1192/bjp.bp.107.040113
 8. Johnston AK, Pirkis JE, Burgess PM. Suicidal thoughts and behaviours among Australian adults: Findings from the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(7):635-643. doi:10.1080/00048670902970874
 9. Heikkinen M, Aro H, Lönnqvist J. Recent life events and their role in suicide as seen by the spouses. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;86(6):489-494. doi:10.1111/j.1600-0447.1992.tb03303.x
 10. Oquendo MA, Perez-Rodriguez MM, Poh E, et al. Life events: a complex role in the timing of suicidal behavior among depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2014;19(8):902-909. doi:10.1038/mp.2013.128
 11. Zhang J, Yan F, Li Y, McKeown RE. Body mass index and suicidal behaviors: A critical review of epidemiological evidence. *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):147-160. doi:10.1016/j.jad.2012.05.048
 12. Perera S, Eisen RB, Dennis BB, et al. Body Mass Index Is an Important Predictor for Suicide: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Suicide Life-Threatening Behav.* 2016;46(6):697-736. doi:10.1111/sltb.12244
 13. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2004;4(1):37. doi:10.1186/1471-244X-4-37
 14. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *The Lancet Psychiatry.* 2016;3(7):646-659. doi:10.1016/S2215-0366(16)30030-X
 15. Morey LC, Lowmaster SE, Hopwood CJ. A pilot study of Manual-Assisted Cognitive Therapy with a Therapeutic Assessment augmentation for Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Res.* 2010;178(3):531-535. doi:10.1016/j.psychres.2010.04.055
 16. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f3646

17. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD, et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: A systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):642-651. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0174
18. Passos IC, Mwangi B, Cao B, et al. Identifying a clinical signature of suicidality among patients with mood disorders: a pilot study using a machine learning approach. *J Affect Disord*. 2015. doi:10.1016/j.jad.2015.12.066
19. Kessler RC, Warner CH, Ivany C, et al. Predicting suicides after psychiatric hospitalization in US Army soldiers: the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS). *JAMA psychiatry*. 2015;72(1):49-57. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1754
20. Walsh CG, Ribeiro JD, Franklin JC. Predicting Risk of Suicide Attempts Over Time Through Machine Learning. *Clin Psychol Sci*. 2017;5(3):457-469. doi:10.1177/2167702617691560
21. Galfalvy HC, Oquendo MA, Mann JJ. Evaluation of clinical prognostic models for suicide attempts after a major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(4):244-252. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01162.x
22. Passos IC, Ballester P. Positive Predictive Values and Potential Success of Suicide Prediction Models. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(8):869. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1507
23. Hasin DS, Grant BF. The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2: review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(11):1609-1640. doi:10.1007/s00127-015-1088-0
24. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Alcohol Alert*. 2006;70(1):1-6
25. Passos IC, Ballester PL, Barros RC, et al. Machine learning and big data analytics in bipolar disorder: A position paper from the International Society for Bipolar Disorders Big Data Task Force. *Bipolar Disord*. 2019;(March):1-13. doi:10.1111/bdi.12828
26. Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental Disorders, Comorbidity and Suicidal Behavior: Results from the National Comorbidity

- Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8): 868–876.
doi:10.1038/mp.2009.29
27. Hoertel N, Franco S, Wall MM, et al. Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):718-726. doi:10.1038/mp.2015.19
 28. Slap G, Goodman E, Huang B. Adoption as a risk factor for attempted suicide during adolescence. *Pediatrics*. 2001;108(2).
doi:10.1542/peds.108.2.e30
 29. Borczykowski A, Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B. Suicidal behaviour in national and international adult adoptees: A Swedish cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(2):95-102. doi:10.1007/s00127-005-0974-2
 30. Keyes MA, Malone SM, Sharma A, Iacono WG, McGue M. Risk of suicide attempt in adopted and nonadopted offspring. *Pediatrics*. 2013;132(4):639-646. doi:10.1542/peds.2012-3251
 31. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2015;6736(15). doi:10.1016/S0140-6736(15)00234-2
 32. Van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63-72. doi:10.1016/S2215-0366(14)70220-2
 33. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, et al. Prospective Study of Clinical Predictors of Suicidal Acts After a Major Depressive Episode in Patients With Major Depressive or Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1433-1441. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1433
 34. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IAK, Sokero TP, Isometsä ET. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: A five-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):801-808. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09050627
 35. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(6):419-428. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x
 36. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. October 2014. doi:10.1111/bdi.12271

37. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders-Who, When, and Why? *Can J Psychiatry*. 2014;59(3):120-130.
doi:10.1177/070674371405900303
38. Kuhn M. Caret Package. *J Stat Softw*. 2008;28(5):1–26.
doi:10.18637/jss.v028.i05
39. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32.
doi:10.1023/A:1010933404324
40. Cross SS, Harrison RF, Kennedy RL. Introduction to neural networks. *Lancet*. 1995;346(8982):1075-1079. doi:10.1016/S0140-6736(95)91746-2
41. Gevrey M, Dimopoulos I, Lek S. Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models. *Ecological Modelling*. Vol 160. 2003:249-264. doi:10.1016/S0304-3800(02)00257-0
42. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet*. 2015;385(9969):717-726.
doi:10.1016/S0140-6736(14)61995-4
43. Temes CM, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM, Zanarini MC. Deaths by suicide and other causes among patients with borderline personality disorder and personality-disordered comparison subjects over 24 years of prospective follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(1):30-36.
doi:10.4088/JCP.18m12436
44. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington D.C.: 2013
45. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Weinberg I, Gunderson JG. The 10-year course of physically self-destructive acts reported by borderline patients and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):177-184. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01155.x
46. Soloff PH, Chiappetta L. Suicidal behavior and psychosocial outcome in borderline personality disorder at 8-year follow-up. *J Pers Disord*. 2017;31(6):774-789. doi:10.1521/pedi_2017_31_280
47. Sareen J, Cox BJ, Stein MB, Afifi TO, Fleet C, Asmundson GJG. Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample. *Psychosom*

- Med.* 2007;69(3):242-248. doi:10.1097/PSY.0b013e31803146d8
48. Wilcox HC, Storr CL, Breslau N. Posttraumatic stress disorder and suicide attempts in a community sample of urban American young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(3):305-311.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.557
49. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. In: *The Lancet.* Vol 377. ; 2011:74-84.
doi:10.1016/S0140-6736(10)61422-5
50. Panagioti M, Gooding PA, Tarrier N. A meta-analysis of the association between posttraumatic stress disorder and suicidality: The role of comorbid depression. *Compr Psychiatry.* 2012;53(7):915-930.
doi:10.1016/j.comppsy.2012.02.009
51. Forte A, Trobia F, Gualtieri F, et al. Suicide Risk among Immigrants and Ethnic Minorities: A Literature Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7). doi:10.3390/ijerph15071438
52. Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D. Hospital Presenting Self-Harm and Risk of Fatal and Non- Fatal Repetition : Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;9(2). doi:10.1371/journal.pone.0089944
53. Almeida OP, Draper B, Snowden J, et al. Factors associated with suicidal thoughts in a large community study of older adults. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):466-472. doi:10.1192/bjp.bp.112.110130
54. Torous J, Walker R Leveraging Digital Health and Machine Learning Toward Reducing Suicide - From Panacea to Practical Tool. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):999-1000.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1231

Table 1 - Sociodemographic and clinical characteristics in all participants

	Suicide attempt (n = 200)	No suicide attempt (n = 32.500)	Analysis	P-value
Age (years)	36.8 (s.d. = 12.4)	46.1 (s.d. = 17.4)	t = 8.13	p < 0.001
Gender			chi2(1) = 13.2	p < 0.001
Male	70 (30.4%)	14000 (42.6%)		
Female	150 (69.6%)	18500 (57.4%)		
Race			chi2(4) = 20.1	p < 0.001
White	100 (51.8%)	19000 (59%)		
Black	30 (14.3%)	6000 (18.5%)		
American Indian / Alaskan Native	D	650 (2%)		
Asian	D	800 (2.5%)		
Hispanic	60 (25.4)	5700 (17.5%)		
Pacific Islander	D	100 (0.3%)		
Marital status			chi2(1) = 22.5	p < 0.001
Married*	80 (37.5)	17500 (53.6%)		
Separated**	150 (62.5%)	15000 (46.4%)		
Education			chi2(5) = 22.1	p = 0.001
No school	D	150 (0.4%)		
Elementary school	D	1000 (3%)		
Middle school	D	1100 (3.2%)		
High school	100 (46.5%)	12500 (38.3%)		
College	90 (39.9%)	14000 (43.1%)		
Graduate school	D	4000 (12%)		
Income			chi2(3) = 52.7	p < 0.001
\$0–\$19,999	150 (70.5%)	14000 (46.5%)		

\$20,000–\$34,999	40 (18.4%)	71000 (23.5%)		
\$35,000–\$69,999	D	6800 (22.5%)		
> \$70,000	D	2300 (7.5%)		
Body mass index	27.8 (s.d. = 7.1)	27.2 (s.d. = 5.7)	t = 1.31	p = 0.193
Substance use disorder				
Alcohol use disorder	100 (43.8%)	9400 (29%)	chi2(1) = 22.6	p < 0.001
Tobacco dependence	100 (44.6%)	5400 (16.5%)	chi2(1) = 124.0	p < 0.001
Drug use disorder	70 (29%)	3299 (9.9%)	chi2(1) = 87.3	p < 0.001
Mood disorder				
Dysthymia	80 (36.2%)	1600 (5%)	chi2(1) = 427.9	p < 0.001
Bipolar disorder	70 (30.8%)	2000 (6.2%)	chi2(1) = 222.4	p < 0.001
Depressive disorder	150 (60.3%)	6200 (19.1%)	chi2(1) = 238.5	p < 0.001
Anxiety disorder				
Panic disorder	60 (26.3%)	1800 (5.6%)	chi2(1) = 175.0	p < 0.001
Social phobia	40 (16.5%)	1700 (5.1%)	chi2(1) = 56.2	p < 0.001
Specific phobia	50 (20.1%)	3200 (10%)	chi2(1) = 23.7	p < 0.001
General anxiety disorder	50 (23.2%)	1500 (4.7%)	chi2(1) = 161.7	p < 0.001
PTSD	90 (37.9%)	2700 (8.3%)	chi2(1) = 245.9	p < 0.001
ADHD	40 (17.9%)	750 (2.3%)	chi2(1) = 227.8	p < 0.001
Psychotic disorders				
Schizophrenia or psychotic illness or episode	20 (10.7%)	250 (0.8%)	chi2(1) = 241.4	p < 0.001
Personality disorders				
Borderline	150 (61.6%)	1900 (6%)	chi2(1) = 1150	p < 0.001

Schizotypal	80 (33.9%)	1300 (4.1%)	chi2(1) = 468.3	p < 0.001
Narcissistic	50 (23.7%)	2200 (6.9%)	chi2(1) = 93.2	p < 0.001
Avoidant	50 (21%)	750 (2.3%)	chi2(1) = 321.8	p < 0.001
Antisocial	40 (15.6%)	1100 (3.3%)	chi2(1) = 97.8	p < 0.001
Dependent	D	100 (0.4%)	D	
Obsessive-compulsive	50 (20.5%)	2600 (8.1%)	chi2(1) = 44.6	p < 0.001
Paranoid	60 (28.6%)	1500 (4.8%)	chi2(1) = 263.0	p < 0.001
Schizoid	40 (16.1%)	1100 (3.3%)	chi2(1) = 108.1	p < 0.001
Histrionic	20 (8.5%)	600 (1.9%)	chi2(1) = 47.6	p < 0.001

D: Statistic is based upon fewer than 15 observations.

* Married or living with another as if married. ** Widowed, separated, divorced, or never married.

Abbreviations: ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder.

The sum of some variables may vary because estimates on released outputs were rounded to minimize disclosure risk within and between projects.

Chi-squared (chi2) tests with more than 1 degree of freedom (d.f.) used Fisher exact corrections, and the chi2 tests with 1 d.f. used the Yates exact correction to p-values.

Authorization number: CBDRB-FY20-094.

Table 2 – Sociodemographic and clinical characteristics in participants with lifetime major depressive episodes

	Suicide attempt (n = 150)	No suicide attempt (n = 6200)	Analysis	P-value
Age (years)	37.0 (s.d. = 12.2)	43.7 (s.d. = 15.3)	t = 5.05	p < 0.001
Gender			chi2(1) = 2.03	p = 0.155
Male	30 (24.2%)	1900 (30.4%)		
Female	100 (75.8%)	4300 (69.6%)		
Race			chi2(4) = 10.4	p = 0.025
White	80 (56.8%)	4200 (67.2%)		
Black	20 (14.4%)	850 (13.4%)		
American Indian / Alaskan Native	D	200 (3%)		
Asian	D	80 (1.4%)		
Hispanic	30 (21.2%)	900 (14.8%)		
Pacific Islander	D	20 (0.26%)		
Marital status			chi2(1) = 6.19	p = 0.015
Married*	50 (34.8%)	2900 (46.1%)		
Separated**	90 (65.2%)	3300 (53.9%)		
Education			chi2(5) = 23.5	p < 0.001
No school	D	D		
Elementary school	D	150 (2.1%)		
Middle school	D	150 (2.5%)		
High school	60 (42.6%)	2300 (37%)		
College	60 (43.4%)	2800 (45.2%)		
Graduate school	D	800 (13%)		
Income			chi2(3) = 24.3	p < 0.001
\$0–\$19,999	90 (72.4%)	3000 (50.7%)		

\$20,000–\$34,999	20 (15%)	1400 (23.1%)		
\$35,000–\$69,999	D	1200 (20.4%)		
> \$70,000	D	350 (5.8%)		
Body mass index	28.0 (s.d. = 7.4)	27.9 (s.d. = 6.7)	t = 0.22	p = 0.823
Substance use disorder				
Alcohol use disorder	70 (53.8%)	2600 (42.3%)	chi2(1) = 6.47	p = 0.011
Tobacco dependence	80 (56.8%)	1900 (30.4%)	chi2(1) = 41.0	p < 0.001
Drug use disorder	50 (35.6%)	1200 (19.8%)	chi2(1) = 19.0	p < 0.001
Mood disorder				
Dysthymia	70 (55.3%)	1400 (21.9%)	chi2(1) = 80.5	p < 0.001
Bipolar disorder	60 (46.2%)	1300 (20.4%)	chi2(1) = 50.3	p < 0.001
Depressive disorder	100.0% (sample requirement)	100.0% (sample requirement)		
Anxiety disorder				
Panic disorder	50 (40.9%)	1100 (17.1%)	chi2(1) = 48.8	p < 0.001
Social phobia	30 (25%)	900 (14.3%)	chi2(1) = 11.1	p < 0.001
Specific phobia	40 (28%)	1400 (21.7%)	chi2(1) = 2.68	p = 0.102
General anxiety disorder	50 (34.8%)	1100 (17.9%)	chi2(1) = 23.9	p < 0.001
PTSD	60 (43.2%)	1300 (20.8%)	chi2(1) = 37.5	p < 0.001
ADHD	30 (22.7%)	300 (5%)	chi2(1) = 75.6	p < 0.001
Psychotic disorders				
Schizophrenia or psychotic illness or episode	20 (15.9%)	200 (2.9%)	chi2(1) = 66.4	p < 0.001
Personality disorders				
Borderline	90 (65.9%)	950 (15.1%)	chi2(1) = 241.9	p < 0.001

Schizotypal	50 (34.1%)	550 (9.1%)	chi2(1) = 90.6	p < 0.001
Narcissistic	30 (24.2%)	650 (10.8%)	chi2(1) = 22.3	p < 0.001
Avoidant	40 (32.6%)	500 (8.4%)	chi2(1) = 90.2	p < 0.001
Antisocial	30 (22.1%)	500 (7.8%)	chi2(1) = 29.2	p < 0.001
Dependent	D	90 (1.4%)	D	
Obsessive-compulsive	40 (28.8%)	1200 (18.9%)	chi2(1) = 7.47	p = 0.006
Paranoid	60 (43.9%)	900 (13.9%)	chi2(1) = 91.0	p < 0.001
Schizoid	30 (25%)	600 (9.1%)	chi2(1) = 36.4	p < 0.001
Histrionic	20 (13.6%)	350 (5.6%)	chi2(1) = 14.1	p < 0.001
Specific variables to Aim 2				
Wave 1 suicide attempt	100 (72%)	700 (10.9%)	chi2(1) = 444.2	p < 0.001
Hospitalized for depression	80 (58.3%)	750 (11.9%)	chi2(1) = 243.6	p < 0.001
Age at depression onset	23.3(s.d. = 10.9)	30.3 (s.d. = 14.5)	t = 7.48	p < 0.001
Suicidal ideas	100 (80.3%)	2400 (38.7%)	chi2(1) = 91.5	p < 0.001

D: Statistic is based upon fewer than 15 observations.

* Married or living with another as if married. ** Widowed, separated, divorced, or never married.

Abbreviations: ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder.

The sum of some variables may vary because estimates on released outputs were rounded to minimize disclosure risk within and between projects.

Chi-squared (chi2) tests with more than 1 degree of freedom (d.f.) used Fisher exact corrections, and the chi2 tests with 1 d.f. used the Yates exact correction to p-values.

Authorization number: CBDRB-FY20-094.

**Table 3 - Model performance measures
(a)**

	Elastic Net	Random Forest	Neural Network
Balanced accuracy	0.8186	0.8339	0.8244
Specificity	0.8922	0.8443	0.8449
Sensitivity	0.7451	0.8235	0.8039
Negative predictive value	0.9980	0.9985	0.9984
Positive predictive value	0.0455	0.0352	0.0345
AUC	0.89	0.89	0.86

(b)

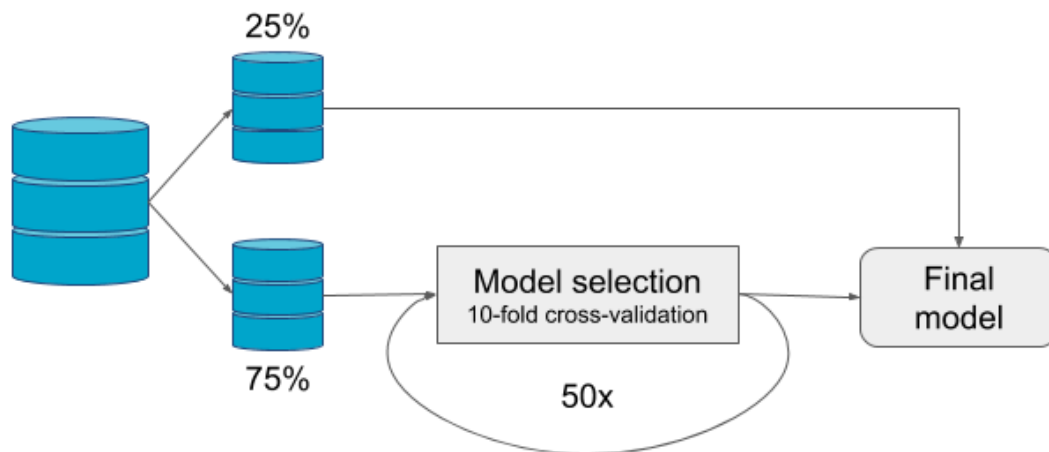
	Elastic Net	Random Forest	Neural Network
Balanced accuracy	0.8164	0.8211	0.8045
Specificity	0.8586	0.8034	0.7703
Sensitivity	0.7742	0.8387	0.8387
Negative predictive value	0.9944	0.9957	0.9955
Positive predictive value	0.1048	0.0836	0.0724
AUC	0.89	0.89	0.88

(a) Model performance measures in all participants. (b) Model performance measures in participants with lifetime major depressive episodes.

Abbreviation: AUC: area under the ROC curve.

Authorization number: CBDRB-FY20-094.

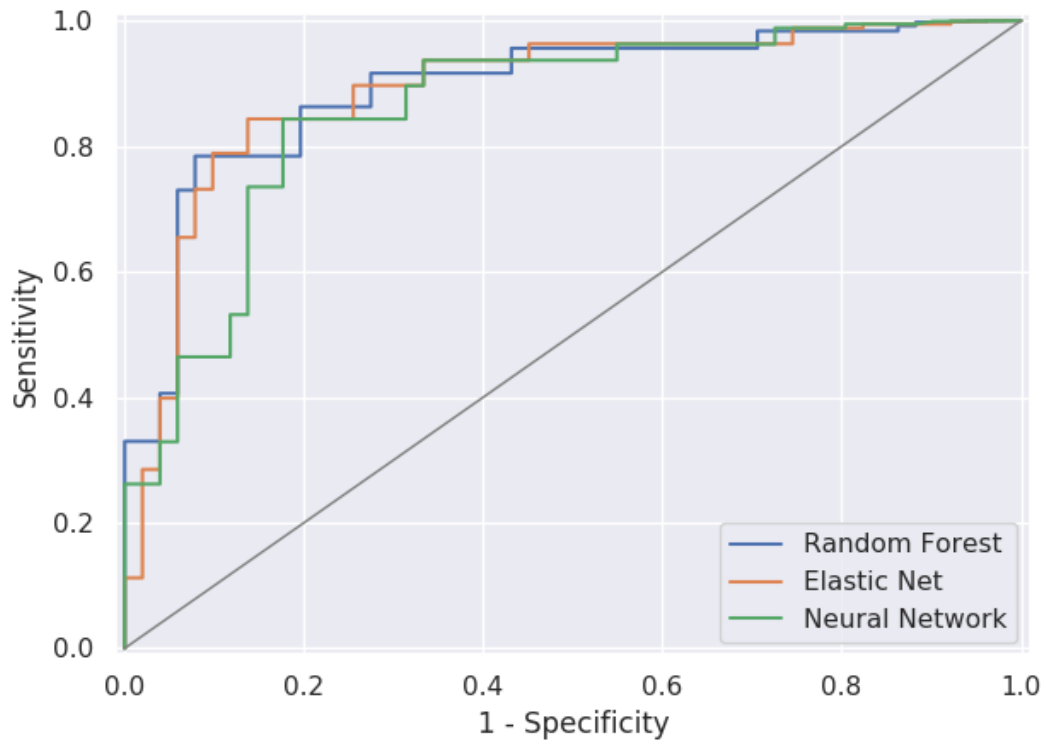
Figure 1 - Machine learning protocol



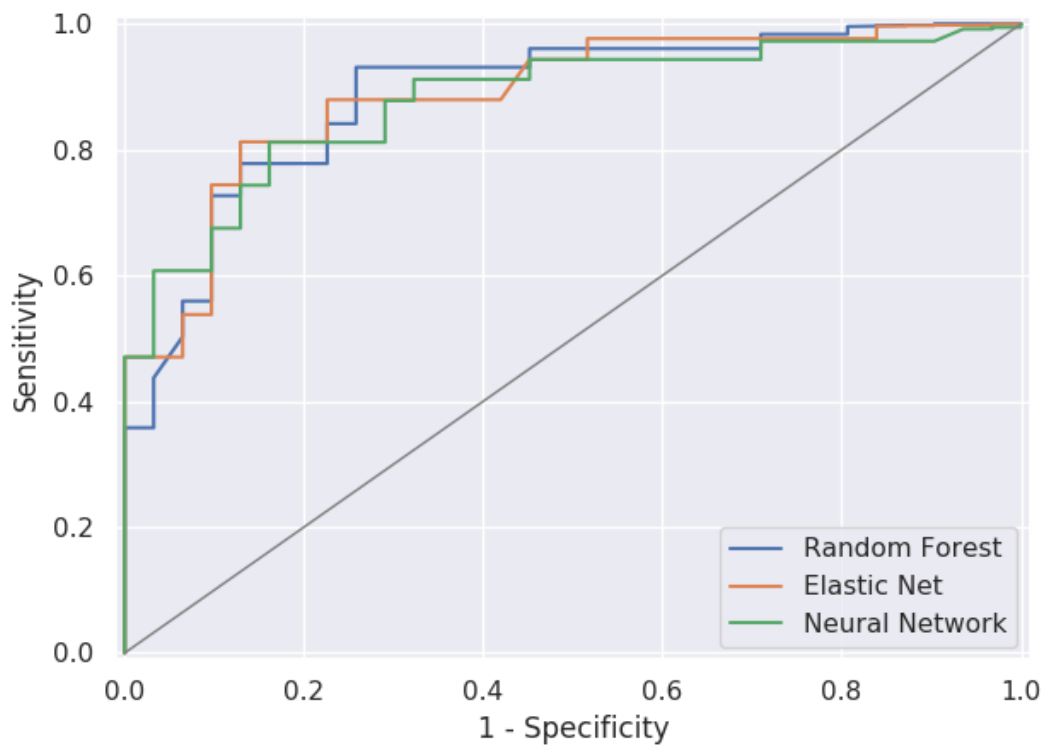
First, we split the dataset into two parts: 1) training dataset with 75% of the whole sample; 2) test datasets with 25% of the sample. After this, we used a standard machine learning protocol with 10-fold cross-validation, hyperparameter tuning, and class imbalance correction in the training dataset and we repeated the whole process in 50 iterations.

Figure 2 – ROC of the different algorithms

(a)



(b)



(a) ROC in all participants. (b) ROC in participants with lifetime major depressive episodes.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo dessa dissertação foi revisar os principais fatores de risco para os comportamentos relacionados ao suicídio, especialmente os associados às tentativas de suicídio, e criar um algoritmo de predição de tentativas de suicídio em uma grande amostra populacional. Para tal, utilizamos uma amostra representativa da população adulta americana com mais de 30.000 indivíduos avaliados em duas ondas, com intervalo de cerca de 3 anos entre elas. As variáveis (fatores de risco) foram selecionadas *a priori* na onda 1, a partir de um conhecimento prévio da literatura sobre a importância de cada variável isoladamente, e o desfecho foi a ocorrência de tentativa de suicídio nesse intervalo de 3 anos entre a onda 1 e a onda 2. Além disso, uma análise similar foi realizada com a amostra de mais de 6000 indivíduos que tinham histórico de episódio depressivo maior ao longo da vida.

Nossos modelos tiveram boas performances, com acurácia balanceada > 0.80 em todos eles. O VPP foi maior, de 7,24-10,48%, na amostra com episódio depressivo ao longo da vida em comparação ao VPP na população geral, que variou de 3,45-4,55%. Essa diferença no VPP está relacionada a diferentes prevalências de tentativas de suicídio nessas amostras. Esses resultados são superiores aos da maioria dos estudos longitudinais anteriores (36). Conforme expresso em um *viewpoint* (42), os modelos preditivos não estão sendo desenvolvidos para substituir a avaliação clínica e o planejamento do tratamento, mas para ajudar a direcionar a atenção dos médicos para indivíduos em maior risco de comportamentos de suicídio.

O uso de diferentes metodologias de machine learning não demonstraram diferenças significativas nessas performances, porém as variáveis contribuíram de forma diferente em cada modelo. A interpretação da importância das variáveis também varia de acordo com o método empregado. No caso dos modelos com elastic net, as relações entre as variáveis e o desfecho são lineares, o que permite uma melhor compreensão de como cada variável impactou no desfecho. Por outro lado, nos modelos com *random forest* e *artificial neural network* as relações são não lineares; dessa forma, nestes modelos, é possível apenas determinar a importância das variáveis para a

criação do modelo, sem ser possível compreender a forma como cada variável impactou no desfecho.

A eFigure1 e a eFigure2 do anexo mostram, de forma decrescente, a importância das variáveis em cada modelo. Como é possível perceber, algumas variáveis se repetem nos diferentes métodos usados, porém outras variáveis estão presentes em apenas um deles. Na população geral, por exemplo, apenas 7 das 20 variáveis mais importantes encontram-se tanto no elastic net quanto no *random forest* e no *artificial neural network*: transtorno de personalidade borderline, TEPT, crise financeira maior nos últimos 12 meses, renda entre 35000 e 69999, transtorno de personalidade evitativa, problemas com vizinhos, amigos ou parentes nos últimos 12 meses e transtorno de personalidade paranóide.

É bastante complexo saber o motivo de algumas variáveis se mostrarem importantes apenas em um dos modelos. Baseado em conhecimento prévio, porém, é possível criar algumas hipóteses. O IMC, por exemplo, está entre as variáveis mais importantes apenas no modelo com *random forest*. Em 2013, uma revisão crítica da literatura (28) e uma revisão sistemática (29) demonstraram diferenças na relação entre o IMC e o risco de tentativas de suicídio e de ideação suicida de acordo com o gênero. Enquanto mulheres obesas tiveram mais tentativas de suicídio e ideação suicida em comparação a mulheres com IMC normal, homens obesos demonstraram menos tentativas e ideação suicida em comparação a homens com IMC normal. É possível que a não linearidade do modelo do *random forest* tenha conseguido integrar melhor essa relação complexa entre o IMC e a suicidabilidade.

A variável de ser de etnia asiática, por sua vez, também se mostrou entre as variáveis mais importantes apenas em um modelo, no *elastic net*. Um estudo americano com uma amostra nacional de 2095 indivíduos de origem asiática mostrou que a frequência dos comportamentos de suicídio nessa população variava de acordo com algumas características, com uma maior probabilidade de comportamentos de suicídio em: indivíduos da faixa etária dos 18 aos 34 anos em comparação às demais faixas etárias; em mulheres nascidas nos EUA em comparação aos homens, tanto nascidos nos EUA quanto imigrantes; e em asiáticos de baixa renda em comparação aos asiáticos de alta renda (19).

Outras variáveis que se mostraram importantes em vários modelos já eram bastante esperadas, como alguns transtornos psiquiátricos, em especial o transtorno de personalidade borderline e o TEPT. Para o transtorno de personalidade borderline, a presença de tentativa de suicídio ou de automutilação é um dos critérios diagnósticos, com mais de 60% dos indivíduos relatando histórico de várias tentativas de suicídio (43). Um estudo de 8 anos de acompanhamento longitudinal de 123 indivíduos com transtorno de personalidade borderline mostrou um risco aumentado de tentativa de suicídio associado a diferentes fatores, como a gravidade da doença e as características socioeconômicas, incluindo etnia minoritária e mudanças frequentes no emprego (44). O TEPT é considerado um preditor independente de tentativa de suicídio (45,46). Um estudo de coorte com 1698 adultos jovens mostrou que enquanto a exposição a eventos traumáticos sem o desenvolvimento de TEPT não estava associado a um aumento no risco de tentativa de suicídio, o risco relativo entre TEPT e tentativa de suicídio foi de 2,7, mesmo após o ajuste para episódio depressivo maior prévio e abuso ou dependência de álcool e outras drogas (46). Uma metanálise reforçou as evidências de que o diagnóstico de TEPT está associado ao aumento do suicídio e apontou um papel importante da depressão maior comórbida na etiologia do suicídio nos indivíduos com TEPT (47).

Da mesma forma como foi criada uma subamostra apenas com indivíduos com histórico de episódio depressivo prévio, também é possível a criação de outros grupos e subamostras com objetivo de maior compreensão de como as variáveis interagem e se tornam mais importantes de acordo com a subamostra estudada. Apesar desse tipo de análise reduzir o poder de generalização, permitiria uma interpretação maior das relações entre as diferentes variáveis e permitiria a criação de novas hipóteses em relação aos comportamentos de suicídio.

Em resumo, esse foi o primeiro modelo a avaliar predição de tentativa de suicídio em uma amostra representativa da população americana. Através do uso de variáveis sociodemográficas, de dados clínicos e de eventos estressores de vida nos últimos 12 meses, conseguimos obter modelos altamente acurados. Esse estudo destaca a necessidade de que essa área siga sendo estudada, pois, provavelmente, com o avanço das análises e com a

inserção de dados de diferentes níveis biológicos, como genética e dados de saúde digital, modelos ainda melhores poderão ser criados. E, conforme relatado por Belsher e colegas (36), para a viabilidade desses resultados, pesquisadores e pessoas responsáveis pelo planejamento em saúde ainda precisam determinar o que é um VPP aceitável para esse tipo de desfecho.

9. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. 2014; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131056/9789241564779_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
2. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15).
3. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry*. 2008 Feb;192(2):98–105.
4. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:1–11.
5. Miché M, Denise P, Catharina H, Meyer AH, Thomas A, Katja G, et al. Mental disorders and the risk for the subsequent first suicide attempt: results of a community study on adolescents and young adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(7):839–48.
6. Fuller-Thomson E, Baird SL, Dhrodia R, Brennenstuhl S. The association between adverse childhood experiences (ACEs) and suicide attempts in a population-based study. *Child Care Health Dev*. 2016 Sep 1;42(5):725–34.
7. Borczykowski A, Hjern A, Lindblad F, Vinnerljung B. Suicidal behaviour in national and international adult adoptees: A Swedish cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(2):95–102.
8. McGirr A, Alda M, Séguin M, Cabot S, Lesage A, Turecki G. Familial aggregation of suicide explained by cluster B traits: A three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(10):1124–34.
9. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, Beautrais AL. Sexual orientation and mental health in a birth cohort of young adults. *Psychol Med*. 2005;35(7):971–81.
10. Perera S, Eisen RB, Dennis BB, Bawor M, Bhatt M, Bhatnagar N, et al. Body Mass Index Is an Important Predictor for Suicide: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Suicide Life-Threatening Behav*.

- 2016;46(6):697–736.
11. McGirr A, Renaud J, Bureau A, Seguin M, Lesage A, Turecki G. Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: A predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med*. 2008 Mar;38(3):407–17.
 12. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull*. 2017;143(2):187–232.
 13. WHO. National suicide prevention strategies: progress, examples and indicators. Geneva: World Health Organization. 2018. Available from: https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/national_strategies_2019/en/.
 14. Borges G, Nock MK, Abad JMH, Sampson NA, Alonso J, Helena L, et al. Twelve Month Prevalence of and Risk Factors for Suicide Attempts in the WHO World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1617–28.
 15. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Suicide Mortality in the United States, 1999–2017. NCHS Data Brief, no 330 Hyattsville, MD Natl Cent Heal Stat 2018. 2018;(330):1999–2017.
 16. World Health Statistic. Monitoring Health for the SDGs. *World Heal Stat*. 2019;(March):1–39. Available from: [https://www.who.int/gho/en/,%0Ahttps://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/EN_WHS_2019_Annex2.pdf?ua=1](https://www.who.int/gho/en/%0Ahttps://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/EN_WHS_2019_Annex2.pdf?ua=1).
 17. Gao S, Juhaeri J, Reshef S, Dai WS. Association between body mass index and suicide, and suicide attempt among british adults: The health improvement network database. *Obesity*. 2013;21(3):334–42.
 18. Forte A, Trobia F, Gualtieri F, Lamis DA, Cardamone G, Giallonardo V, et al. Suicide Risk among Immigrants and Ethnic Minorities: A Literature Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7).
 19. Duldulao AA, Takeuchi DT, Hong S. Correlates of suicidal behaviors among Asian Americans. *Arch Suicide Res*. 2009;13(3):277–90.
 20. Kinge JM, Modalsli JH, Øverland S, Gjessing HK, Tollånes MC, Knudsen AK, et al. Association of Household Income with Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Norway, 2005-2015. *JAMA - J Am Med Assoc*.

- 2019 May 21;321(19):1916–25.
21. Guilherme Borges, Sc.D., Jules Angst, M.D., Matthew K. Nock, Ph.D., Ayelet Meron Ruscio Ph.D., Ellen E. Walters, M.S., and Ronald C. Kessler PD. Risk factors for twelve-month suicide attempts in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med*. 2007;36(12):1747–57.
 22. Suominen K, Isometsä E, Ostamo A, Lönnqvist J. Level of suicidal intent predicts overall mortality and suicide after attempted suicide: A 12-year follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2004;4:1–7.
 23. Stenbacka M, Jokinen J. Violent and non-violent methods of attempted and completed suicide in Swedish young men : the role of early risk factors. 2015;1–9.
 24. Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D. Hospital Presenting Self-Harm and Risk of Fatal and Non- Fatal Repetition : Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;9(2).
 25. Zahl DL, Hawton K. Repetition of deliberate self-harm and subsequent suicide risk: Long-term follow-up study of 11 583 patients. *Br J Psychiatry*. 2004 Jul;185(JULY):70–5.
 26. Nordström P, Åsberg M, Åberg-Wistedt A, Nordin C. Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92(5):345–50.
 27. Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families: A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1145–52.
 28. Slap G, Goodman E, Huang B. Adoption as a risk factor for attempted suicide during adolescence. *Pediatrics*. 2001;108(2).
 29. Zhang J, Yan F, Li Y, McKeown RE. Body mass index and suicidal behaviors: A critical review of epidemiological evidence. *J Affect Disord*. 2013;148(2–3):147–60.
 30. Klinitzke G, Steinig J, Blüher M, Kersting A, Wagner B. Obesity and suicide risk in adults - A systematic review. *J Affect Disord*. 2013;145(3):277–84.
 31. Gomes FA, Kauer-Sant’Anna M, Magalhães P V., Jacka FN, Dodd S, Gama CS, et al. Obesity is associated with previous suicide attempts in

- bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2010;22(2):63–7.
32. Ryttilä-Manninen M, Haravuori H, Fröjd S, Marttunen M, Lindberg N. Mediators between adverse childhood experiences and suicidality. *Child Abus Negl.* 2018 Mar 1;77:99–109.
 33. Clements-Nolle K, Lensch T, Baxa A, Gay C, Larson S, Yang W. Sexual Identity, Adverse Childhood Experiences, and Suicidal Behaviors. *J Adolesc Heal.* 2018 Feb 1;62(2):198–204.
 34. Wichstrøm L, Hegna K. Sexual orientation and suicide attempt: A longitudinal study of the general Norwegian adolescent population. *J Abnorm Psychol.* 2003 Feb 1;112(1):144–51.
 35. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015 Feb;17(1):1–16.
 36. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD, Bush NE, Beech EH, Workman DE, et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: A systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):642–51.
 37. Dormann CF, Elith J, Bacher S, Buchmann C, Carl G, Carré G, et al. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography (Cop).* 2013;36(1):27–46.
 38. Linthicum KP, Schafer KM, Ribeiro JD. Machine learning in suicide science: Applications and ethics. *Behav Sci Law.* 2019;37(3):214–22.
 39. Burke TA, Ammerman BA, Jacobucci R. The use of machine learning in the study of suicidal and non-suicidal self-injurious thoughts and behaviors: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019;245:869–84.
 40. Miché M, Studerus E, Meyer AH, Gloster AT, Beesdo-Baum K, Wittchen HU, et al. Prospective prediction of suicide attempts in community adolescents and young adults, using regression methods and machine learning. *J Affect Disord.* 2019;
 41. Walsh CG, Ribeiro JD, Franklin JC. Predicting suicide attempts in adolescents with longitudinal clinical data and machine learning. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2018;59(12):1261–70.
 42. Simon GE. Big Data From Health Records in Mental Health Care. *JAMA Psychiatry.* 2019;

43. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Weinberg I, Gunderson JG. The 10-year course of physically self-destructive acts reported by borderline patients and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117(3):177–84.
44. Soloff PH, Chiappetta L. Suicidal behavior and psychosocial outcome in borderline personality disorder at 8-year follow-up. *J Pers Disord.* 2017 Dec 1;31(6):774–89.
45. Sareen J, Cox BJ, Stein MB, Afifi TO, Fleet C, Asmundson GJG. Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample. *Psychosom Med.* 2007;69(3):242–8.
46. Wilcox HC, Storr CL, Breslau N. Posttraumatic stress disorder and suicide attempts in a community sample of urban American young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Mar;66(3):305–11.
47. Panagioti M, Gooding PA, Tarrier N. A meta-analysis of the association between posttraumatic stress disorder and suicidality: The role of comorbid depression. Vol. 53, *Comprehensive Psychiatry.* W.B. Saunders; 2012. p. 915–30.

10. ANEXOS

10.1 Material suplementar do artigo

eMethods: Details on the predictive variables used in the models

Sociodemographic variables from Wave 1 for both Aim 1 and 2, and corresponding section in the questionnaire available at www.niaaa.nih.gov:

1) Age (Section 1 / 1a) – continuous variable.

How old are you as of today?

2) Gender (Section 1 / 1b) – dichotomous variable.

2.1 What is your sex?

2.1.1 Male

2.1.2 Female

3) Race (Section 1 / 1c and Section 1/1d) – 6 categorical variables.

3.1 Are you of Hispanic or Latin Origin?

3.2 On card 2 is a list of racial categories. Please select 1 or more categories to describe your race:

3.2.1 American Indian or Alaska Native

3.2.2 Asian

3.2.3 Black or African American

3.2.4 Native Kawaiian or Other Pacific Islander

3.2.5 White

4) Marital Status (Section 1 / 3a) – dichotomous variable.

4.1 What is your current marital status? Could you please recode it?

4.1.1 Married or living with someone as if married (not currently married or separated from another person)

4.1.2 Widowed or Divorced or Separated or Never married

5) Education (Section 1 / 6a) – 6 categorical variables.

5.1 What is the highest grade or year of school that you completed?

5.1.1 No school = No formal school

5.1.2 Elementary school = Completed grade K, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

5.1.3 Middle school = Completed grade 7 or 8

5.1.4 High school = Some high School (grades 9-11) or Completed High School or Graduate equivalency degree

5.1.5 College = Some college (no degree), or completed associate or other technical 2-year degree, completed college (Bachelor's degree)

5.1.6 Graduate school = Some graduate or professional studies (completed Bachelor's degree but not graduate degree), or Completed graduate or professional degree (Master's degree or higher)

6) Income (Section 1 / 10b) – 4 categorical variables

6.1 Can you tell me which category on this card best represents your total personal income in the last 12 months?

6.1.1 \$0–\$19,999

6.1.2 \$20,000–\$34,999

6.1.3 \$35,000–\$69,999

6.1.4 \geq \$70 000

7) Raised by biological parents (section 1 / 2a) – dichotomous variable

7.1 Did you live with at least 1 of your biological or birth parents at any time when you were growing up, that is before you were 18 years old?

7.1.1 Yes

7.1.2 No

8) Stressful life events (Section 1 / 23) – each variable entered in the model separately as a dichotomous variable

8.1 Can you please tell me if you have had any of the following experiences in the last 12 months:

8.1.1 Did any of your family members or close friends die?

8.1.2 Did any of your family members or close friends have a serious illness or injury?

8.1.3 Did you move or have anyone new come to live with you?

8.1.4 Were you fired or laid off from a job?

8.1.5 Were you unemployed and looking for a job for more than a month?

8.1.6 Have you had trouble with your boss or a coworker?

8.1.7 Did you change jobs, job responsibilities or work hours?

8.1.8 Did you get separated or divorced or break off a steady relationship?

8.1.9 Have you had serious problems with a neighbor, friend or relative?

8.1.10 Have you experienced a major financial crisis, declared bankruptcy or more than once been unable to pay your bills on time?

8.1.11 Did you or a family member have trouble with the police, get arrested, or get sent to jail?

8.1.12 Were you or a family member the victim of any type of crime?

9) BMI (Section 1 / 24) – continuous variable

9.1 Please tell me your height and weight as these are important factors for this survey.

Clinical variables from Wave 1 for both Aim 1 and 2:

1) Axis 1 diagnoses - each variable entered the model separately as a dichotomous categorical variable

1.1 Alcohol use disorder (abuse or dependence)

1.2 Tobacco dependence

1.3 Drug use disorder (10 categories, abuse or dependence)

1.4 Dysthymia

1.5 Depression

1.6 Bipolar disorder (manic or hypomanic disorder)

- 1.7 Panic disorder (with or without agoraphobia)
- 1.8 Social phobia
- 1.9 Specific phobia
- 1.10 General anxiety disorder
- 1.11 Posttraumatic stress disorder
- 1.12 Attention deficit hyperactivity disorder
- 1.13 Schizophrenia or psychotic illness or episode

2) Axis 2 diagnoses

- 1.1 Antisocial disorder
- 1.2 Avoidant disorder
- 1.3 Dependent disorder
- 1.4 Obsessive-compulsive disorder
- 1.5 Paranoid disorder
- 1.6 Schizoid disorder
- 1.7 Histrionic disorder
- 1.8 Borderline disorder
- 1.9 Schizotypal disorder
- 1.10 Narcissistic disorder

Specific predictor variables from Wave 1 for Aim 1, and corresponding section in the questionnaire available at www.niaaa.nih.gov

1) Prior hospitalization because of depressive symptoms (section 4A / 17a) - dichotomous variable

- 1.1 Were you a patient in a hospital for at least one night because you (felt sad, blue, depressed or down/didn't care about things or enjoy things)?
 - 1.1.1 Yes
 - 1.1.2 No

2) Previous suicide attempt (section 4A / 4a(16)) - dichotomous variable

- 2.1 During that time when (your mood was at it's lowest/you enjoyed or cared the least about things), did you attempt suicide?
 - 2.1.1 Yes
 - 2.1.2 No

3) Age at onset of first episode of major depression (4A / 6a) – continuous variable

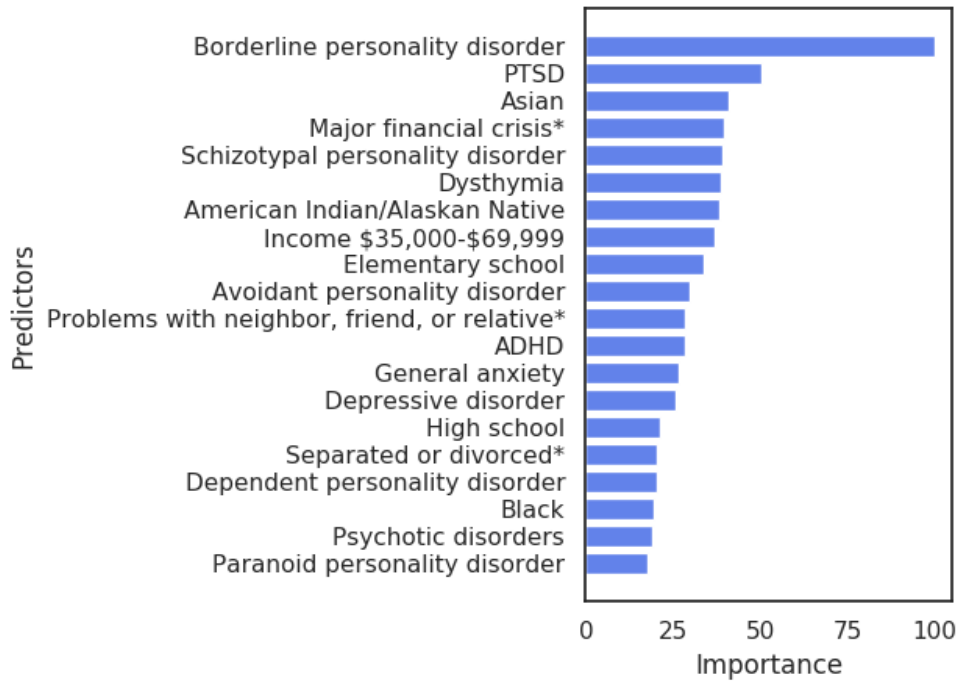
- 3.1 About how old were you the FIRST time you BEGAN (to feel sad, blue, depressed or down/not to care about things or enjoy things) for at least 2 weeks and when you also had some of the other experiences you just mentioned?

4) Thought about suicide (4A / 4a(17)) - dichotomous variable

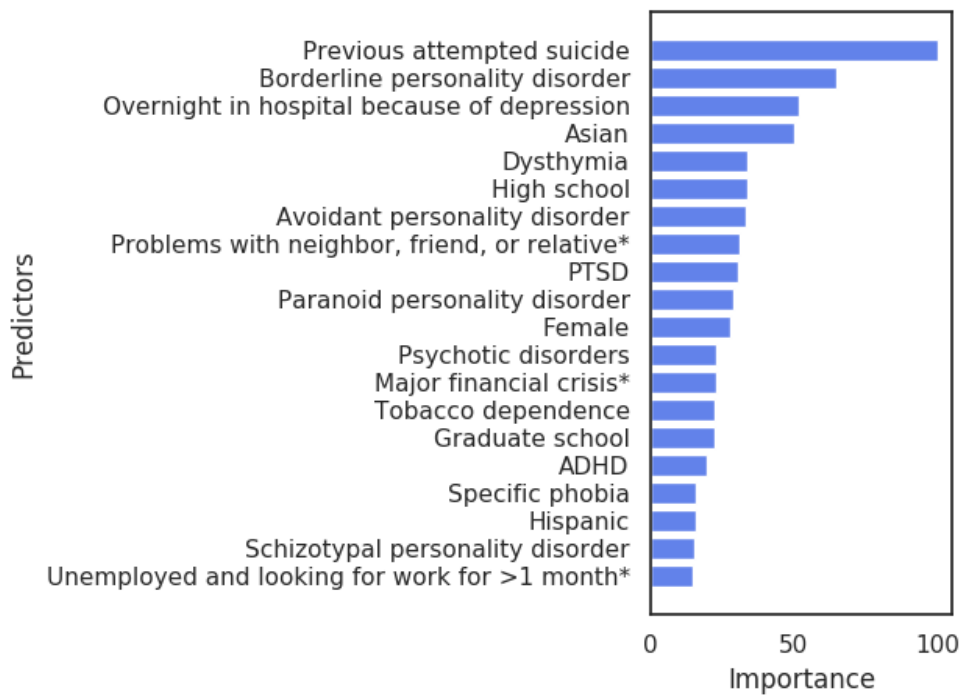
- 4.1 During that time when (your mood was at it's lowest/you enjoyed or cared the least about things), did you think about committing suicide?
 - 4.1.1 Yes
 - 4.1.2 No

eFigure 1 - Importance of predictor variables using elastic net

(a)



(b)



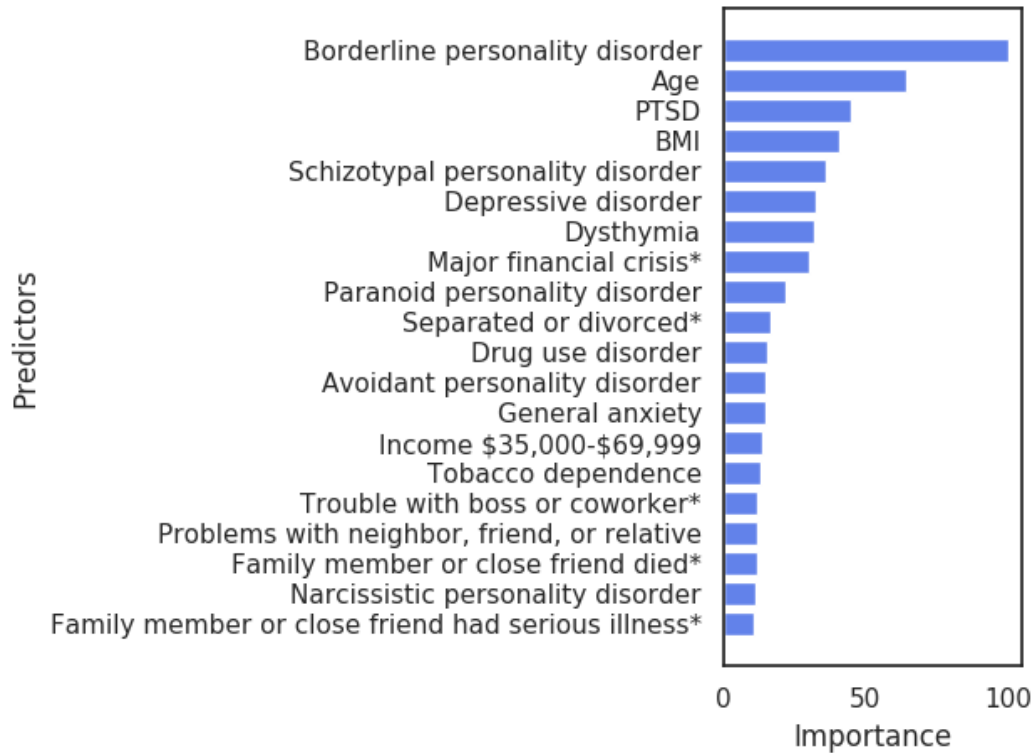
(a) Importance of predictor variables in all participants. (b) Importance of predictor variables in participants with lifetime major depressive episodes.

* Stressful life event(s) in the last 12 months.

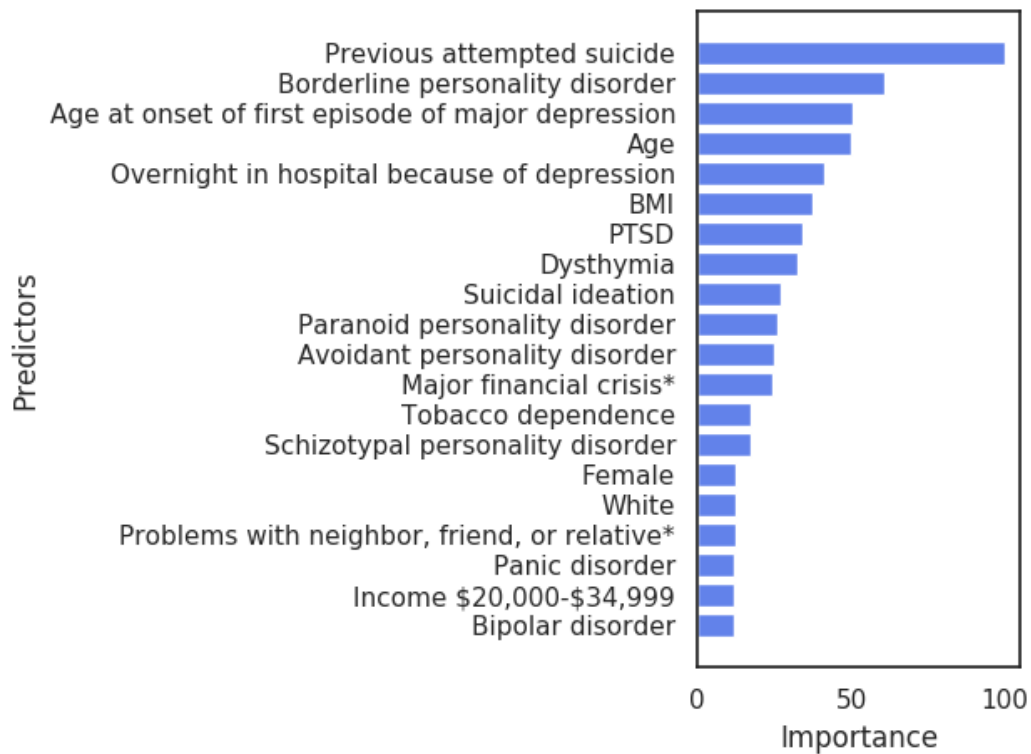
Abbreviations: ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder.

eFigure 2 - Importance of predictor variables using random forest and artificial neural network

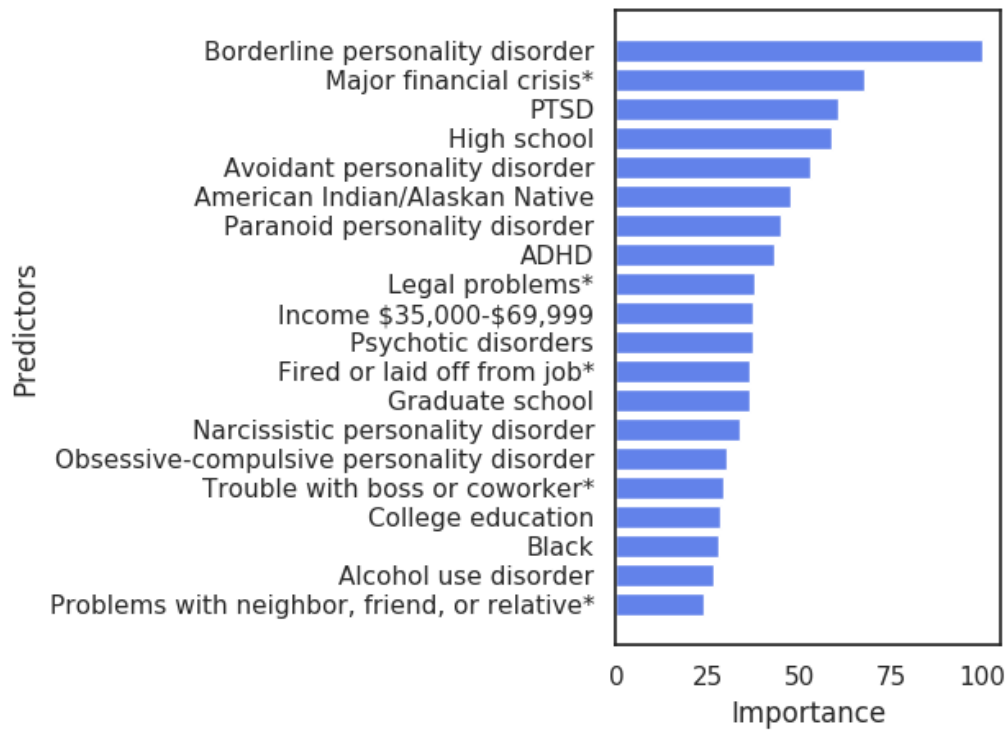
(a)



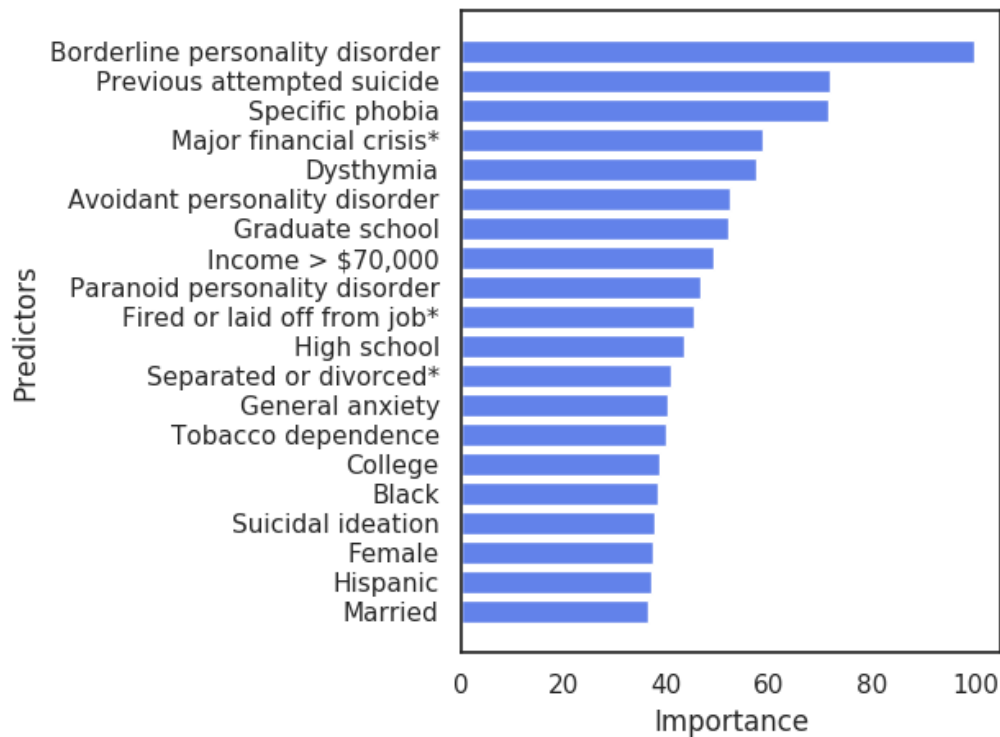
(b)



(c)



(d)



(a) Random forest in all participants. (b) Random forest in participants with lifetime major depressive episodes. (c) Artificial neural network in all participants. (d) Artificial neural network in participants with lifetime major depressive episodes.

* Stressful life event(s) in the last 12 months.

Abbreviations: ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; PTSD: post-traumatic stress disorder; BMI: body mass index.