

## ALEITAMENTO MATERNO E QUIMIOCINAS: DIFERENÇAS ENTRE ESQUIZOFRENIA E CONTROLES

### *BREASTFEEDING AND CHEMOKINES: DIFFERENCES IN SCHIZOPHRENIA AND CONTROLS*

Viviane Carvalho Franco<sup>1,2</sup>, Victor Hugo Schaly Cordova<sup>1</sup>, Karine Zortéa<sup>1,2</sup>, Raquel Jacobus<sup>3</sup>, Mariana Pasquali Poletto<sup>4</sup>, Marcos Paulo Ramalho de Sousa<sup>1</sup>, Bruna Panizzutti<sup>2,3</sup>, Eduarda Dias da Rosa<sup>3</sup>, Paulo Silva Belmonte de Abreu<sup>1</sup>.

#### RESUMO

**Introdução:** Avaliar a associação entre níveis plasmáticos da quimiocina CCL11, coeficiente de inteligência e prática da amamentação em homens com esquizofrenia em condições psiquiátricas estáveis sob acompanhamento ambulatorial em um serviço de saúde pública.

**Métodos:** Foi realizado estudo caso-controle com 60 indivíduos: 30 pacientes com esquizofrenia e 30 controles saudáveis, dos quais 15 de cada grupo foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram. Foi aplicado questionário abordando questões socioeconômicas, história ao nascer, dados clínicos e alimentação ao nascer. Foi dosada a quimiocina CCL11 e aplicados testes psicológicos para avaliar quociente de inteligência, funcionalidade, sintomas psiquiátricos, curso da doença e diagnóstico. Para os controles, foi utilizada uma escala para descartar doença psiquiátrica.

**Resultados:** A quimiocina CCL11 apresentou valores significativamente mais altos (> 0,5) em pacientes com esquizofrenia quando comparados aos controles. No grupo de amamentados, os esquizofrênicos apresentaram valores significativamente mais altos a nível intermediário (entre 0.106 e 0.5). **Não houve correlação da CCL11 com o número de hospitalizações, idade, tempo de diagnóstico e escolaridade. Não foi evidenciada correlação entre tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do Brief Psychiatric Rating Scale.** Houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno. Foi encontrada correlação positiva do CCL11 com o tempo de aleitamento materno. Ao comparar os pacientes esquizofrênicos que foram aleitados com os que não foram, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas para o quociente de inteligência.

**Conclusão:** O aleitamento materno está associado a níveis mais baixos de CCL11, escores mais altos de quociente de inteligência e a esquizofrenia. A quimiocina CCL11 é mais alta em quem não amamentou, especialmente nos esquizofrênicos.

**Palavras-chaves:** Esquizofrenia; CCL11; Aleitamento materno; Quociente de inteligência

#### ABSTRACT

**Introduction:** To evaluate the association between plasma levels of chemokine CCL11, intelligence quotient, and exposure to breastfeeding in men with schizophrenia under stable psychiatric condition and monitored as outpatients in a public health care unit.

**Methods:** A case-control study of 60 individuals, 30 patients with schizophrenia and 30 healthy controls; in each group, 15 were exposed to breastfeeding and 15 were not. A questionnaire addressing socioeconomic issues, history at birth, clinical data, and feeding at birth was administered. Chemokine CCL11 levels were measured,

*Clin Biomed Res.* 2021;41(2):117-125

1 Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Serviço de Psiquiatria, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Núcleo de Estudo e Pesquisa de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Autor correspondente:

Viviane Carvalho Franco  
vcarvalhofranco@gmail.com  
Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

and psychological tests were applied to assess intelligence quotient, functional status, psychiatric symptoms, disease course, and diagnosis. A scale to rule psychiatric illness was used for the controls.

**Results:** Chemokine CCL11 levels were significantly higher ( $> 0.5$ ) in patients with schizophrenia than in controls. In the breastfed group, patients with schizophrenia also had significantly higher CCL11 levels, but at an intermediate level (between 0.106 and 0.5). There was no correlation between CCL11 and number of hospitalizations, age, time since diagnosis, or level of education, nor between duration of breastfeeding and the Brief Psychiatric Rating Scale factors. A trend toward a correlation was observed between age at disease onset and breastfeeding. There was a positive correlation between CCL11 and duration of breastfeeding. The comparison of patients with schizophrenia who were breastfed vs those who were not breastfed showed a statistically significant difference only in intelligence quotient.

**Conclusion:** Breastfeeding is associated with lower CCL11 levels, higher intelligence quotient scores, and schizophrenia. Chemokine CCL11 levels are higher in those not exposed to breastfeeding, especially in patients with schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia; CCL11; Breastfeeding; Intelligence quotient

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SZ) é uma doença caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na sensopercepção e respostas emocionais inadequadas, que levam o paciente a algum grau de deterioração.

Seus sintomas são divididos em negativos ou positivos. Os sintomas negativos descritos são: apatia, perda do prazer nas atividades que antes os proporcionava, falta de vontade de iniciar um comportamento dirigido a um objetivo e pobreza de discurso. Já os positivos estão ao nível de perturbações mentais, como os delírios, a distorção de pensamentos, percepções irreais, como alucinações áudio-visuais, ansiedade excessiva, impulsos e agressividade<sup>1</sup>.

Vários marcadores biológicos se mostram alterados na SZ, como por exemplo, o BDNF e as quimiocinas CCL-11 ou eotaxina-1<sup>2</sup>, sendo este último considerado um marcador de envelhecimento acelerado e também relacionado com função cognitiva<sup>3</sup>.

O tratamento da SZ, focado em minimizar os sintomas, está baseado no uso de antipsicóticos. Associado ao tratamento farmacológico, o tratamento nutricional e psicológico tem grande importância na melhora da qualidade de vida desses pacientes<sup>4</sup>. Além disso, medidas profiláticas vêm sendo estudadas como fatores de proteção para o desenvolvimento da SZ, como por exemplo, o aleitamento materno.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza o aleitamento materno (AM) exclusivo até os seis meses de idade<sup>5</sup>. São descritos muitos efeitos benéficos do aleitamento materno a curto e longo prazo. O leite materno é visto como o melhor alimento para o lactente, visto que sua composição é específica para desenvolvimento dos bebês<sup>6</sup>.

A amamentação tem sido apontada como fator impactante no início do desenvolvimento cerebral, já que o leite materno tem sua composição rica em lactoferrina e em ácidos graxos poliinsaturados, o ácido araquidônico (AA, 20:04 n-6) e o ácido docosahexaenóico

(DHA, 22:6 n-3), que são componentes da membrana neuronal e determinantes do tamanho cerebral nos primeiros meses de vida. Além disso, são necessários para uma neurotransmissão eficiente, e estão envolvidos nos processos de arborização dendrítica e regeneração dos neurônios. Logo, crianças amamentadas com leite materno, quando comparadas às alimentadas com fórmulas lácteas artificiais, apresentam melhor desenvolvimento cognitivo, com índices maiores do quociente de inteligência (QI). Esta vantagem ainda persiste até a fase adulta<sup>7</sup>.

Como os escores cognitivos estão intimamente relacionados ao desenvolvimento cerebral, tem se visto o aleitamento materno como grande mediador do QI<sup>8</sup>. Um estudo caso-controle com lactentes, visando verificar se a amamentação prolongada, melhora na capacidade cognitiva, promoveu campanhas de incentivo a esta prática num grupo teste. Uma meta análise<sup>9</sup>.

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre níveis plasmáticos da quimiocina CCL11, quociente de inteligência e a prática do aleitamento materno em pacientes do sexo masculino com diagnóstico de esquizofrenia com quadro psiquiátrico estabilizado e sendo acompanhados em ambulatório da Rede Pública de Saúde.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle no qual a população estudada compreendeu 60 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 30 e 55 anos, sendo 30 pacientes com esquizofrenia, dos quais 15 foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram expostos e 30 controles saudáveis, onde também 15 foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram expostos. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado para um nível de 5% de significância e poder de 80%, baseado no estudo de Asevedo *et al*<sup>10</sup>. O diagnóstico para esquizofrenia foi realizado de acordo com critérios do DSM IV e CID- 10.

Os pacientes foram provenientes do ambulatório do PRODESQ-HCPA e os controles, pareados por sexo e idade, foram selecionados por conveniência, provenientes de lojas de automóveis, quartéis e postos de gasolina da cidade de Porto Alegre e região metropolitana, no período de julho a setembro de 2014. Não foram incluídos indivíduos em uso de canabinóides no último mês. Foram considerados amamentados após 5 dias de ingestão de leite materno.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista com os pacientes e controles que aceitaram participar da pesquisa, que possuíam mãe viva e que aceitaram responder oralmente as perguntas, fizeram o exame de sangue e os testes psicológicos. O questionário foi aplicado por um dos membros da equipe, treinados para aplicação dos instrumentos, que era composto por nutricionistas, psicólogo e alunos de biomedicina e psiquiatria. O questionário continha dados clínicos (medicações, número de internações, tempo de diagnóstico da doença e uso de canabinóides), sócio-econômico (idade, renda familiar, escolaridade) e história ao nascer (tempo de gestação), e de alimentação ao nascer (dias que foi aleitado). Além disso, também foi investigado intercorrência gestacional ou infecções, uso de corticóides ou antibióticos entre 2º trimestre gestacional e 1º mês de vida e episódios gripais durante gestação.

As questões envolvendo histórico ao nascer e aleitamento materno era perguntado diretamente para as mães dos indivíduos. Se a mãe não estivesse presente na entrevista, neste momento o entrevistador ligava para ela e obtinha as respostas.

Os testes psicológicos foram aplicados por uma psicóloga e um aluno de medicina, ambos treinados para tal. O indivíduo foi colocado com o entrevistador sozinho numa sala sem qualquer interrupção ou influência externa. Os pacientes com esquizofrenia realizaram os seguintes testes: a **Escala BPRS Brief Psychiatric Rating Scale**, que avalia a psicopatologia através dos sintomas. Esta possui 18 itens, onde considera medidas observacionais e entrevistas. Podem ser subdivididas em sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas afetivos<sup>11</sup>. Também foi aplicado para avaliar o curso da doença, o OPCRIT The Operational Criteria Checklist, que é um sistema eletrônico composto por uma lista de itens, utilizado para o diagnóstico psiquiátrico e de coleta de dados<sup>12</sup> e a Escala FAST Functional Assessment Short Test, que avalia o grau de dificuldade em realizar algumas atividades. Esta escala possui 24 itens, onde considera o grau de dificuldade: (0): nenhuma, (1): pouca, (2): bastante ou (3): muita.

Para os controles foi aplicado o questionário clínico estruturado SCID-IV<sup>13</sup> na versão resumida, que avalia diagnósticos psiquiátricos segundo a DSM-IV, a fim de excluir controles que apresentem qualquer distúrbio dessa natureza.

E para ambos os grupos foi aplicado dois subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª Edição<sup>14</sup>, sendo eles, os cubos e o vocabulário. Estes fornecem o valor estimado do QI, ou seja, o potencial intelectual do indivíduo.

Após a aplicação do questionário e dos testes psicológicos, os indivíduos que fechavam os critérios de inclusão eram selecionados para análise bioquímica. Nesta etapa eram excluídos os indivíduos que a mãe ou paciente não soubesse responder alguma questão ou se não aceitassem participar de algumas das etapas da pesquisa.

Foi realizada análise, entre os pacientes com esquizofrenia, do tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do BPRS agrupados em quatro principais sintomas (grupo 1 – depressão e ansiedade, grupo 2 – distanciamento e retardo, grupo 3 – transtorno pensamento, fatores positivos e grupo 4 – ativação (itens BPRS 7, 6, 17, 8) segundo Crippa<sup>15</sup>.

O exame bioquímico foi realizado no Laboratório da Psiquiatria Molecular do HCPA por duas pesquisadoras treinadas. A Quimiocina: Eotaxina/CCL11, foi determinada no soro de pacientes e controles por Kit ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sanduíche de acordo com as instruções do fabricante (DuoSet, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA). Resumidamente, placas de 96 poços foram sensibilizadas *overnight* com o anticorpo de captura específico CCL11 em PBS. Após cada etapa, as placas foram lavadas. Na primeira, com tampão de lavagem (PBS, pH 7,4, com 0,05% de Tween 20) e bloqueadas *overnight* com reagente diluente (PBS com 1% de BSA). Após, foram adicionadas as amostras e mantidas à temperatura ambiente por 2 horas. Na segunda as placas foram lavadas novamente e foi adicionado um anticorpo de detecção biotilado, incubado durante 2 horas à temperatura ambiente. Foi então realizada a incubação com o conjugado de estreptavidina-peroxidase (diluído 1: 200 em reagente diluente) durante 20 min à temperatura ambiente. Na terceira etapa as placas foram incubadas com o substrato durante 20 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, a solução de parada ( $H_2SO_4$  1 mol L<sup>-1</sup>) foi adicionada e a quantidade da quimiocina foi determinada por absorvância a 450 nm.

Este estudo tem aprovação do Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA (14-079) e todos os voluntários assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

A comparação de médias entre os grupos foi realizada através do teste t-student ou ANOVA de uma via. Em caso de assimetria, os testes Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram realizados, respectivamente.

Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram aplicados. Para verificar a existência de correlação, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. E para verificar possíveis fatores de confusão foi feito a regressão linear múltipla para todas as variáveis. A análise estatística foi executada no *software Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0* for Windows. Todos os testes foram realizados na forma bi-caudal, admitindo-se como estatisticamente significativos os valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram excluídos durante a coleta três controles por apresentar sintomas psiquiátricos no teste SCID IV. Após todos os dados coletados foram excluídos também quatro controles *outliers* detectados nas análises iniciais. Desta forma, ficaram 56 indivíduos na amostra final, sendo 30 pacientes com esquizofrenia e 26 controles.

A idade média dos indivíduos foi de  $44.10 \pm 5.88$  anos para os pacientes com esquizofrenia e  $38.00 \pm 7.98$  anos para os controles, sendo todos do sexo masculino. Segundo a classificação do WAIS-III para escala de QI, 30.8% dos controles encontram-se na classificação superior e médio superior, enquanto os pacientes com esquizofrenia apenas 3.3 % da amostra se enquadraram nesta classificação. Sendo 50% dos pacientes com categoria médio, 6.7% limítrofe e 10% deficitário, enquanto nos controles não houve nenhum que se classificasse como deficitário ou limítrofe e 26.9% médio. Em ambos os grupos, todos os indivíduos que afirmaram terem sido amamentados obtiveram maior média de QI, quando comparados com os que não foram amamentados. E esta média é maior nos controles do que nos pacientes com esquizofrenia.

Nenhum indivíduo do estudo relatou uso de canabinóides nos últimos meses. O tabagismo esteve presente em apenas 1 (3.8%) indivíduo do grupo controle, enquanto 12 (40%) indivíduos do

grupo com esquizofrenia relataram uso freqüente de cigarros no último mês. As variáveis sócio-econômicas, escolaridade e renda, apresentaram-se maiores no grupo controle. Os dias de aleitamento materno foram 2.25 vezes maiores no grupo controle do que nos pacientes com esquizofrenia.

A quimiocina CCL11 apresentou-se mais elevada nos pacientes do que nos controles ( $\chi^2_{(2)} = 18.7$ ;  $p < 0,001$ ), sendo mais alta nos esquizofrênicos que não foram aleitados (teste exato de Fisher;  $p < 0,001$ ).

Apenas 2 pacientes nasceram pré-termo, ou seja, antes de 37 semanas gestacionais, o que corresponde a 6,7% deste grupo e apenas 1 paciente (3,3%) apresentou demais intercorrência gestacional e episódio gripal durante a gestação, o que não apresenta significância estatística para a presente amostra.

Todos os pacientes faziam uso de algum tipo de antipsicótico. O uso de clozapina apareceu em mais de 50% da amostra. O uso de anticonvulsivante apareceu em 40% da amostra.

Na Tabela 1 são apresentadas comparações entre o grupo de esquizofrênicos e o grupo de controles, onde foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. Ao comparar apenas os indivíduos que foram amamentados de ambos os grupos, os resultados se mantiveram estatisticamente significativo para as mesmas variáveis. Quanto ao CCLI, os esquizofrênicos apresentaram valores significativamente mais altos ( $>0,5$ ) quando comparados aos controles e no grupo de amamentados, os esquizofrênicos também apresentaram valores significativamente mais altos, mas em nível intermediário (entre 0.106 e 0.5).

Já na Tabela 2 são apresentadas algumas comparações entre os pacientes esquizofrênicos que foram aleitados com os que não foram, e foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas na variável QI.

Não foi evidenciada correlação entre tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do BPRS (Tabela 3).

**Tabela 1:** Comparação entre controles e esquizofrênicos e entre controles e esquizofrênicos que foram amamentados.

Variável	SZ (n=30)	Controles (n=26)	P Value	SZ + AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	P Value
<b>Tempo de gestação – n(%)</b>						
Nascido 37-42 semana	28 (93.3)	26 (100)	0.494 <sup>1</sup>	13 (86.7)	12 (100)	0.487 <sup>1</sup>
Nascido menos de 37-42 semanas	2 (6.7)	0 (0)		2 (13.3)	0 (0)	
<b>QI</b>	8.7 ± 3.71	13.19 ± 3.01	<0.001 <sup>2</sup>	10.3 ± 3.27	13.5 ± 2.88	0.001 <sup>2</sup>
<b>Idade (anos)</b>	44.10 ± 5.88	38 ± 7.98	0.002 <sup>2</sup>	45.73 ± 5.49	36 ± 6.99	< 0.001 <sup>2</sup>
<b>Renda (salário mínimo)</b>	3 (2-4)	8 (6.75-10)	<0.001 <sup>3</sup>	3 (2-4)	9 (8-10,75)	< 0.001 <sup>3</sup>
<b>Tempo de aleitamento materno – dias</b>	60 (0-67.5)	0 (0-112.5)	0.411 <sup>3</sup>	60 (30-90)	135 (90-180)	0.731 <sup>3</sup>

Continua...

Tabela 1: Continuação

Variável	SZ (n=30)	Controles (n=26)	P Value	SZ + AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	P Value
<b>CCL11 – n(%)</b>			< 0.001 <sup>1</sup>			0.003 <sup>1</sup>
<b>&lt;0.016</b>	10 (33.3)	22 (84.6)*		6 (40.0)	12 (100)*	
<b>0.016 – 0.5</b>	6 (20.0)	4 (15.4)		5 (33.3)*	0 (0.0)	
<b>&gt;0.5</b>	14 (46.7)*	0 (0.0)		4 (26.7)	0 (0.0)	
<b>Escolaridade – anos</b>	7.3 ± 3.05	10.08 ± 2.78	0.001 <sup>2</sup>	6.93 ± 3.65	10.08 ± 2.78	0.006 <sup>2</sup>

SZ= esquizofrenia.

QI, idade, tempo diagnóstico, escolaridade: média ± desvio padrão; Renda, tempo de aleitamento materno, CCL11: mediana (P25 to P75);

<sup>1</sup>Qui-Square test; <sup>2</sup>t test; <sup>3</sup>Mann Whitney test.

Tabela 2: Comparação entre esquizofrênicos que foram amamentados com os que não foram.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	P Value
<b>Tempo de gestação</b>			
Nascido 37-42 semana – n°. (%)	13 (86.7)	15 (100)	0.483 <sup>1</sup>
Nascido menos de 37-42 semanas – n°. (%)	2 (13.3)	0 (0)	
<b>QI</b>	10.3 ± 3.27	7.27 ± 3.67	0.032 <sup>2</sup>
<b>Idade – anos</b>	45.73 ± 5.49	42.47 ± 5.98	0.131 <sup>2</sup>
<b>Renda – salários</b>	3 (2 to 4)	3 (2 to 4)	0.412 <sup>3</sup>
<b>CCL11 – n(%)</b>			0.066 <sup>4</sup>
<b>&lt;0.016</b>	6 (40.0)	4 (26.7)	
<b>0.016 – 0.5</b>	5 (33.3)	1 (6.7)	
<b>&gt;0.5</b>	4 (26.7)	10 (66.7)	
<b>BPRS score</b>	5 (2 a 9)	5 (1 a 13)	0.744
<b>FAST score</b>	49 (27 a 58)	37 (23 a 63)	0.539
<b>OPCRIT score</b>	217.87 ± 72.14	209.73 ± 46.30	0.716
<b>Escolaridade – anos</b>	6.93 ± 3.65	7.67 ± 2.38	0.520 <sup>2</sup>

SZ = Esquizofrenia.

QI, idade, escolaridade: média ± desvio padrão

Renda, CCL11: mediana (P25 to P75)

<sup>1</sup>Qui-Square test; <sup>2</sup>t test; <sup>3</sup>Mann Whitney test; <sup>4</sup>Fisher's Exact test.

Tabela 3: Correlações do tempo de aleitamento materno com os fatores do BPRS.

Variável	Spearman	P Value
<b>BPRS – Grupo 1</b>	-0.079	0.677
<b>BPRS – Grupo 2</b>	-0.147	0.437
<b>BPRS – Grupo 3</b>	0.024	0.901
<b>BPRS – Grupo 4</b>	-0.295	0.113

BPRS Grupo 1: depressão e ansiedade (itens BPRS 5,2,9,1); Grupo 2: distanciamento e retardo (itens BPRS 13,16,3,18,14); Grupo 3: transtorno pensamento, fatores positivos (itens BPRS 11,15,12,4,10); Grupo 4: ativação (itens BPRS 7,6,17,8).

Na Tabela 4 são apresentadas algumas comparações entre os quatro grupos testados, onde foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis QI, idade, renda, tempo de aleitamento materno, CCL11 e escolaridade.

Foi encontrada associação estatisticamente significativa com tempo de aleitamento materno

( $p = 0.027$ ). Através do teste de Mann-Whitney, observou-se que o tempo de aleitamento materno dos pacientes esquizofrênicos com CCL11 > 0.5 foi significativamente menor do que o dos pacientes com CCL11 moderado (entre 0.016 e 0.5). Não houve associação significativa da quimiocina com o número de hospitalizações, QI, idade, renda, tempo de diagnóstico e escolaridade.

Tabela 4: Comparação entre os quatro grupos.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	Controles – AM (n=14)	P Value
<b>Tempo de gestação</b>					
Nascido 37-42 semana – n°. (%)	13 (86.7)	15 (100)	12 (100)	14 (100)	0.135 <sup>1</sup>
Nascido menos de 37-42 semanas – n°. (%)	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>QI</b>	10.3 ± 3.27	7.27 ± 3.67	13.50 ± 2.88	12.07 ± 2.73	< 0.001 <sup>2</sup>
<b>Idade – anos</b>	45.73 ± 5.49	42.47 ± 5.98	36.00 ± 6.99	39.71 ± 8.62	0.008 <sup>2</sup>
<b>Renda – salários</b>	3 (2 a 4)	3 (2 a 4)	9 (8 a 10.75)	7 (3 a 8.5)	< 0.001 <sup>3</sup>
<b>Tempo de aleitamento materno – dias</b>	60 (30-90)	0 (0-0)	135 (90 to 180)	0 (0 to 0)	< 0.001 <sup>3</sup>
<b>CCL11</b>					< 0.001 <sup>4</sup>
<b>&lt;0.016</b>	6 (40.0)	4 (26.7)	12 (100)*	10 (71.4)	
<b>0.016 – 0.5</b>	5 (33.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (28.6)	
<b>&gt;0.5</b>	4 (26.7)	10 (66.7)*	0 (0.0)	0 (0.0)	
<b>Escolaridade – anos</b>	6.93 ± 3.65	7.67 ± 2.38	10.67 ± 2.46	9.57 ± 3.03	0.003 <sup>2</sup>

SZ = Esquizofrenia.

QI, idade, tempo diagnóstico, escolaridade: média ± desvio padrão

Renda, tempo de aleitamento materno: dias; CCL11: mediana (P25 to P75)

<sup>1</sup>Qui-Square test; <sup>2</sup>ANOVA one-way; <sup>3</sup>Kruskal Wallis test; <sup>4</sup>Fisher's Exact test.

Tabela 5: Relação do aleitamento materno e idade de início da doença.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	P Value
<b>Idade de início da doença</b>			
<b>Até 15 anos</b>	1 (16.67%)	13 (56.52%)	0.082 <sup>1</sup>
<b>Acima de 15 anos</b>	13 (83.33%)	10 (43.48%)	
<b>Idade de início da doença</b>	19.14 ± 5.11	18.73 ± 6.79	0.857 <sup>2</sup>

Idade de início da doença categorizada: n (%)

Idade de início da doença: média ± desvio padrão

<sup>1</sup>Fisher's Exact test; <sup>2</sup>t test.

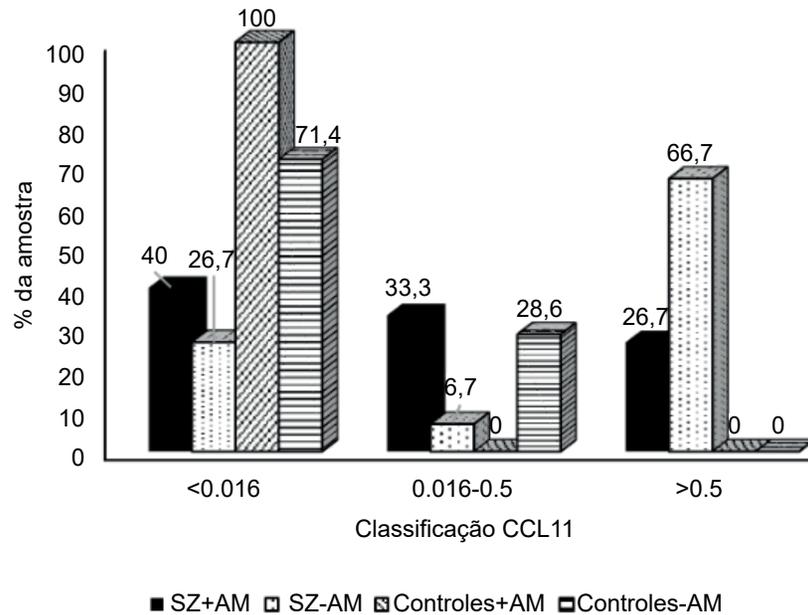
Houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno (Tabela 5). Foi observado que dos pacientes que mamou apenas 1 (16.67 %) iniciou a doença antes dos 15 anos de idade, enquanto do grupo que não mamou 13 (56.52 %) pacientes iniciaram a doença neste mesmo tempo.

A figura 1 apresenta as classificações do CCL11 conforme o grupo. É possível observar que nos níveis

mais elevados de CCL11 (> 0,5) a prevalência de esquizofrênicos sem aleitamento materno é superior à dos demais grupos ao passo que nos níveis mais baixos de CCL11 (< 0.016), os controles apresentam as maiores prevalências.

Nenhuma possível variável de confusão apresentou-se estatisticamente significativa após realizar regressão linear múltipla para todas as variáveis.

Figura 1: Classificação de CCL11 nos quatro grupos.



## DISCUSSÃO

Apenas 2 pacientes (6,7%) nasceram pré-termo e apenas 1 (3,3%) apresentou demais intercorrência gestacional e episódio gripal durante a gestação, o que não apresentou significância estatística. Um estudo com crianças nascidas pré-termo (< 36 semanas e 6 dias de gestação) com baixo peso, constatou que o desenvolvimento cerebral apresentava anormalidades estruturais no momento do nascimento. Tal fato pode representar um marcador precoce para o aparecimento posterior da esquizofrenia<sup>16</sup>.

Duas comparações foram feitas inicialmente, a primeira foi entre o grupo de esquizofrênicos com o grupo dos controles e a outra entre os quatro grupos estudados. Em ambas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. Um estudo transversal sobre a qualidade de vida dos pacientes apresentava as mesmas características: eram solteiros, desempregados, com um nível baixo de educação e eram apoiados financeiramente pela família<sup>17</sup>.

Também avaliando os quatro grupos foram encontradas diferenças significativas no tempo de aleitamento materno. Victora et al.<sup>18</sup> mostrou que após ajustado aos fatores de confusão, os indivíduos que foram amamentados mais de 1 ano apresentaram maiores escores de QI, renda e escolaridade.

A quimiocina CCL11 apresentou-se 2 vezes mais elevada nos esquizofrênicos que não mamaram quando comparados com os que receberam o leite materno e nos controles essa diferença é de 4,3 vezes maior em quem não mamou. A quimiocina apresentou-se 9,8 vezes mais elevada nos pacientes com

esquizofrenia do que nos controles. Teixeira et al.<sup>19</sup> num estudo onde visava avaliar os níveis séricos de quimiocina em pacientes comparados com controles saudáveis pareado por idade e gênero, mostrou significância estatística apenas na quimiocina CCL11, onde os níveis séricos também encontravam-se aumentados nos pacientes.

No presente estudo não houve correlação da quimiocina CCL11 com o número de hospitalizações, idade, tempo de diagnóstico e escolaridade.

Os pacientes que foram aleitados tiveram um início da doença mais tarde, após os 15 anos, quando comparados com os que não mamaram. Os resultados apontaram que houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno, possivelmente pelo tamanho amostral e menor poder estatístico (< 0,8). Contudo, tal resultado pode ser explicado pelo possível fator de proteção do leite materno, o que retardou o início da esquizofrenia nestes pacientes. Não foi evidenciada uma correlação entre tempo de aleitamento materno com os fatores estudados do BPRS.

A quimiocina CCL11 apresentou 7,6 vezes mais elevada nos esquizofrênicos que não foram aleitados do que nos controles não aleitados. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de aleitamento materno e a CCL11 e ainda observou-se que o tempo de aleitamento materno dos pacientes esquizofrênicos com CCL11 > 0.5 foi significativamente menor do que o dos pacientes com CCL11 moderado (entre 0.016 e 0.5). O tempo de aleitamento materno pode representar maior proteção e menor necessidade compensatória de elevar a quimiocina CCL11 para proteger o cérebro.

Todavia existe uma associação entre amamentação e redução de CCL11, e entre tempo de amamentação. E essa diferença é maior na esquizofrenia. De alguma forma a amamentação protege o processo de envelhecimento do cérebro do esquizofrênico, apesar de não reduzir sintomatologia ou idade de início, porém talvez isto apareça em amostras maiores. A forma como a CCL11 afeta no cérebro ainda não está claro, pois a eotaxina CCL11 tem diferentes rotas, possivelmente seja ativando estresse oxidativo, resposta autoimune ou processos de citoesqueleto, por exemplo.

Todos os indivíduos deste trabalho que afirmaram ter sido aleitado obtiveram maior média de QI, quando comparados com os que não foram aleitados. E esta média é maior nos controles do que nos pacientes com esquizofrenia. Ao comparar apenas os indivíduos que foram amamentados de ambos os grupos, os resultados se mantiveram estatisticamente significativo nas variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. A questão a ser abordada neste resultado envolve a direção do efeito do aleitamento materno e QI. Vários estudos comprovaram que o aleitamento materno está relacionado com o aumento do QI, no entanto fica a dúvida se o QI não poderia ser considerado um marcador de classe social e de maior consciência da necessidade de amamentar por mais tempo.

Uma coorte nacional que buscou avaliar se a duração da amamentação estava associada ao QI, anos de escolaridade e renda em indivíduos com 30 anos, demonstrou que havia uma associação positiva entre as variáveis, ou seja, mesmo após este período pode-se observar melhor desempenho cognitivo associado ao aleitamento materno<sup>18</sup>. No entanto este estudo possui como limitação o fato de não ter sido investigado a presença de possíveis psicoses nesta coorte.

Este presente estudo apresenta algumas limitações: primeiramente não foi testado o consumo de cannabis, a importância se da pelo fato de estudo recente mostrar que usuários de cannabis possuem eotaxina aumentada. Outro viés seria de lembrança/recordação (recall bias) está relacionado com a possível lembrança diferencial de dias de aleitamento materno pelas mães, uma vez que um grupo de mães pode lembrar-se de forma diferente, devido ao desfecho atual (estar com saúde mental e ativo ou estar com o diagnóstico de esquizofrenia).

Um estudo de coorte com 114 mães avaliou a validade de recordação materna sobre a duração do aleitamento materno durante e após a prática do aleitamento evidenciou a presença de um viés de lembrança ligado a desejabilidade social da amamentação (hoje vista como valorizada), no caso a tendência das mães entrevistadas em superestimar a duração do aleitamento materno<sup>20</sup>. Entretanto o estudo foi feito com mães de pessoas saudáveis. Não encontramos estudos de memória de eventos passados desejáveis em mães de pessoas com o diagnóstico de esquizofrenia, mas podemos supor que estas mães poderiam inflar mais ainda os números

por ser algo desejável, e elas estarem na frente de um especialista que vai cuidar do filho, e querem causar boa impressão aos mesmos. Assim, se existisse um viés, seria no sentido de deixar a lembrança de dias de amamentação mais altas em esquizofrênicos. Adicionalmente, o viés de lembrança devido a desejabilidade social nas mães de esquizofrênicos poderia ser contrabalançado no caso destas mães devido a evidências de que a gestação, peri-parto e desenvolvimento neuropsicomotor de crianças em risco para esquizofrenia é mais complicado, e requer mais assistência das famílias, seja por problemas de saúde, escola ou relacionamento social, o que faria estas mães ficarem mais atentas com o filho do que mães com filhos que requerem menos atenção e cuidado por serem mais saudáveis desde a gestação.

Um aspecto também importante nesta questão está o fato das mães que possuem filho doente tenderem a ser mais atenciosas e cuidadoras devido a grande necessidade de cuidado nesta doença, logo se espera que tenham maior precisão nos dados informados do que no caso dos controles saudáveis.

Outro provável viés estaria relacionado com o tamanho amostral, pois seriam necessários mais casos para verificar melhor possíveis correlações. Um ponto limitante importante neste trabalho é que os controles possuem grande variedade de níveis profissionais, e com isso apresentam maior diversidade e nível de escolaridade que os casos.

Da mesma forma um estudo sobre o estado mental da mãe e seu nível cognitivo seria de grande relevância, pois se sabe que quanto maior o nível sócio-econômico, maior é o acesso a informação e possivelmente maior QI, o que influencia na tomada de decisões nas práticas mais saudáveis para o bebê.

## CONCLUSÃO

O aleitamento materno está associado a níveis mais baixos de CCL11 e a esquizofrenia. Também está relacionada com escores mais altos de QI. A quimiocina CCL11 é mais alta em quem não foi amamentado, especialmente nos esquizofrênicos. O aleitamento não se mostrou estar relacionado com a gravidade dos sintomas, mas possui uma tendência de correlação com a idade de início da esquizofrenia. Embora ainda seja um pouco precoce dizer que o leite materno protege da esquizofrenia, temos evidências nesse estudo que mostram existir algum efeito protetor cerebral em cérebro de esquizofrênicos. Contudo vale ressaltar a importância da prática do aleitamento materno, visando futuros benefícios, para os pacientes com esquizofrenia em especial.

## Conflitos de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF, et al. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):778-97.
3. Teixeira AL, Gama CS, Rocha NP, Teixeira MM. Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:241.
4. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):427-36.
5. World Health Organization. Global Strategy for infant and child feeding. Geneva; 2003.
6. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):155.
7. Caspi A, Williams B, Cohen JK, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;47:18860-5.
8. Isaacs EB, Fischl BR, uinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on iq, brain size and white matter development. *Pediatr Res*. 2010;67:357-62.
9. Horta BL, de Sousa BA, de Mola CL. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):174-8.
10. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SI, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1376-82.
11. Andersen J, Larsen JK, Schultz V, Nielsen BM, Korner A, Behnke K, et al. The Brief Psychiatric Rating Scale. Dimension of Schizophrenia-Reliability and Construct Validity. *Psychopathology*. 1989;22:168-76.
12. Baggaley M, Denis M, Turp J, Stewart R, Lovestone S, Schumann G, et al. Opcrit+: An Electronic System For Psychiatric Diagnosis And Data Collection In Clinical And Research Settings. *Br J Psychiatry*. 2011;199:151-5.
13. Firt mb, Spitzer RL, Gibbon M, williams jb. Structured Clinical Interview For dsm-iv Axis/Disorders, Patient Edition (SCID-ii/p, Versão 2.0, 8/98 Revision) Biometric Research Department. New York: New York State Psychiatric Institute; 1998.
14. Wechsler D. WAIS-III. Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2012.
15. Crippa JAS, Sanches RF, Hallak JEC, Loureiro SR, Zuardi AW. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:1209-13.
16. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Leuchter RHV, Sizonenko SV, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*. 2008;131:2028-41.
17. Hsiao CY, Hsieh MH, Tseng CJ, Chien SH, Chang CC. Quality of life of individuals with schizophrenia living in the community: relationship to socio-demographic, clinical and psychosocial characteristics. *J Clin Nurs*. 2012;21:2367-76.
18. Victora CG, Horta BL, Mola CL, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, Gonçalves H, Barros FC. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet*. 2015;3:199-205.
19. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Melo GB, Correa H, Teixeira MM, et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:710-4.
20. Agampodi SB, Fernando S, Dharmaratne SD, Agampodi TC. Duration of exclusive breastfeeding; validity of retrospective assessment at nine months of age. *BMC Pediatrics*. 2011;11:80.

Recebido: 30 maio, 2020

Aceito: 3 mar, 2021