

DOI: <http://dx.doi.org/10.20396/san.v26i0.8652981>Leites A1 e A2. Barbosa, *et al.*

---

**SEGURANÇA**  
*alimentar e nutricional*

---

## Leites A1 e A2: revisão sobre seus potenciais efeitos no trato digestório

Marina Gomes Barbosa<sup>1</sup>, Alisson Borges de Souza<sup>2</sup>, Guilherme Miranda Tavares<sup>3</sup> e Adriane Elisabete Costa Antunes<sup>4</sup>

O leite de vaca é o mais consumido no Brasil e na maioria dos outros países. Neste produto a  $\beta$ -caseína representa aproximadamente 30% do total de proteínas, podendo estar presente como duas diferentes variantes de acordo com a genética do animal:  $\beta$ -caseína A1 e A2. O peptídeo opioide  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7) pode ser liberado durante a digestão da  $\beta$ -caseína A1, no entanto sua liberação durante a digestão da  $\beta$ -caseína A2 é pequena à inexistente. Este artigo tem como objetivo discutir o potencial efeito do consumo das variantes genéticas A1 e A2 da  $\beta$ -caseína sobre o trato digestório. Existe um corpo de evidências apontando para a presença BCM-7 como responsável pela síndrome de intolerância ao leite não relacionada com a lactose, com efeitos sobre motilidade gastrointestinal e ação pró-inflamatória. Dada a complexidade das reações bioquímicas e fisiológica que se observam no ambiente intestinal é razoável esperar que os sintomas, quando presentes, irão variar dependendo da sensibilidade interpessoal. A avaliação do consumo de leite A2 como alternativa dietética entre indivíduos que reportam desconforto gastrointestinal por consumo de leite de vaca (não associado à lactose) é recomendável tendo em vista a importância que os lácteos representam no aporte de nutrientes fundamentais à saúde humana.

**Palavras-chave:** Leite A2.  $\beta$ -casomorfina-7. síndrome de intolerância ao leite.

## A1 and A2 Milk: Review of their potential effects on the digestive tract

Cow milk is the most consumed in Brazil and in many other countries. In this product  $\beta$ -casein represents approximately 30% of the total protein content, which may be present as two different variants according to the genetics of the animal:  $\beta$ -casein A1 and A2. The opioid peptide  $\beta$ -casomorphine-7 (BCM-7) can be released during the digestion of  $\beta$ -casein A1, while its release during the digestion of  $\beta$ -casein A2 is smaller to in-existent. This article aims to discuss the potential effect of the consumption of the  $\beta$ -casein genetic variants A1 and A2 on the digestive tract. There are evidences pointing to the presence of BCM-7 as responsible for the milk intolerance syndrome non-lactose related, with effects on gastrointestinal motility and pro-inflammatory action. Given the complexity of the biochemical and physiological reactions that are observed in the intestinal environment it is reasonable to expect that the symptoms when present will vary depending on the interpersonal sensitivity. The evaluation of the consumption of A2 milk as a dietary alternative among individuals who report gastrointestinal discomfort due to the consumption of cow's milk (not associated with lactose) is recommended in view of the importance of dairy products in the contribution of essential nutrients to human health.

**Keywords:** A2 milk.  $\beta$ -casomorphine-7. milk intolerance syndrome.

<sup>1</sup>Graduanda em Nutrição Universidade Estadual de Campinas, Limeira-SP, Brasil. *Tel*:(19) 99760-7176. *E-mail*:marinagomesbarbosa@hotmail.com

<sup>2</sup>Doutorando em Ciência de Alimentos Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil. *Tel*:(19) 99658-3808. *E-mail*:alissonborgesdesouza@hotmail.com

<sup>3</sup>Professor Doutor I da Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, Brasil. *Tel*:(19) 3521-2160. *E-mail*:gtavaresg@unicamp.br

<sup>4</sup>Professora Doutora da Faculdade de Ciências Aplicadas no Curso de Nutrição da Universidade Estadual de Campinas, Limeira-SP, Brasil. Endereço para Correspondência: Faculdade de Ciências Aplicadas. Rua Pedro Zaccaria, 1300. Jardim Santa Luzia. CEP: 13484-350. Limeira-SP. Brasil. *Tel*:(19)37016742. *E-mail*:adriane.antunes@fca.unicamp.br

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As proteínas do leite são divididas em dois grupos principais: as caseínas, insolúveis em pH 4,6 e as proteínas do soro, solúveis neste pH<sup>[1]</sup>. Na maioria das espécies de mamíferos quatro diferentes proteínas compõem o grupo das caseínas, sendo elas  $\alpha_{s1}$ -caseína,  $\alpha_{s2}$ -caseína,  $\beta$ -caseína e  $\kappa$ -caseína<sup>[2]</sup>. O leite mais consumido no Brasil e na maioria dos outros países é o de vaca. Neste produto a  $\beta$ -caseína representa aproximadamente 30% do total das proteínas contidas e de acordo com a genética do animal serão expressos no leite as variantes  $\beta$ -caseína A1 e/ou A2, originando a denominação leite A1 (no qual haverá apenas  $\beta$ -caseína do tipo A1 ou uma mistura de  $\beta$ -caseína A1 e A2) e leite A2 (no qual haverá apenas a  $\beta$ -caseína do tipo A2). O que diferencia essas duas variantes genéticas da  $\beta$ -caseína é a substituição de apenas um aminoácido na posição 67 dos 209 aminoácidos que compõem esta proteína. A  $\beta$ -caseína A1 apresenta um resíduo de histidina (His<sup>67</sup>), enquanto a  $\beta$ -caseína A2 apresenta um resíduo de prolina (Pro<sup>67</sup>), conforme apontado na Figura 1.

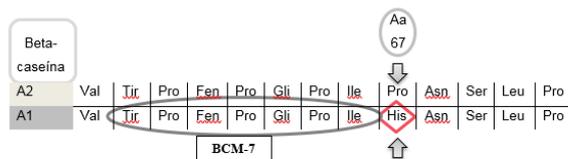


Figura 1: Fragmentos das variantes genéticas das  $\beta$ -caseínas A1 e A2, destacando a diferenciação na posição 67 responsável pela clivagem diferencial e liberação de BCM-7. Adaptado de Paletal<sup>[6]</sup>.

A literatura documenta que na  $\beta$ -caseína A1, a His<sup>67</sup> favorece a liberação do peptídeo opioide  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7), durante sua digestão gastrointestinal<sup>[3]</sup>. Por outro lado, a presença do resíduo de aminoácido Pro<sup>67</sup> na  $\beta$ -caseína A2 não a torna suscetível a esta liberação, ou seja, não ocorre liberação de BCM-7 ou ocorre em quantidades muito pequenas<sup>[4]</sup>. A decisão por consumir

apenas  $\beta$ -caseína A2 é factível dentro de uma dieta com consumo de leite de cabra, ovelha e búfala visto que a mutação genética do alelo que codifica a produção de  $\beta$ -caseína A1 só foi observada, até o momento, em rebanhos bovinos. O consumo de leite proveniente de rebanhos geneticamente caracterizados e que são certificados como livres da expressão da  $\beta$ -caseína A1 seria a outra possibilidade<sup>[3]</sup>.

Peptídeos bioativos são compostos que possuem entre 2 a 50 resíduos de aminoácidos e que possuem numerosas funções fisiológicas no corpo. Alguns desses peptídeos mostram atividade opioide que tem ação em receptores específicos distribuídos por todo sistema nervoso central e tem a capacidade de modular a dor, resposta ao estresse e à recompensa, dentre outras funções de importância fisiológica<sup>[5]</sup>.

Recentemente no Brasil passou a ser comercializado o leite obtido de vacas A2. Na Austrália, Reino Unido, Estados Unidos, Nova Zelândia, Holanda e em diversos outros países o mesmo produto é comercializado com indicação de consumo por pessoas com histórico de desconforto gastrointestinal decorrente do consumo de leite de vaca<sup>[3]</sup>. Vale destacar que intolerância a lactose é a causa mais frequente de desconforto associada ao consumo de leite<sup>[7]</sup>, sendo recomendável inicialmente um diagnóstico clínico para descartar essa possibilidade. No caso de indivíduos diagnosticados como intolerantes à lactose existe atualmente no Brasil uma grande variedade de produtos lácteos “zero lactose”.

Embora muitos efeitos adversos à saúde tenham sido atribuídos ao consumo de leite de vaca contendo a variante genética A1 da  $\beta$ -caseína, não existe um consenso na comunidade científica bem como entre órgãos reguladores sobre tais efeitos. Soma-se a esse fator a possibilidade de haver indivíduos mais sensíveis do que outros ao peptídeo BCM-7. Um documento elaborado pela *European Food Safety Authority*<sup>[6]</sup> confirmou que BCM-7 é um peptídeo opioide liberado após

digestão do leite A1. Neste documento, porém, não foram apontadas evidências definitivas de associação do consumo de leite A1 com aumento da ocorrência de diabetes tipo 1, doenças cardíacas e autismo que são aventados como decorrentes da exposição ao BCM-7. Porém o documento reconhece que o BCM-7 pode exercer atividades biológicas tais como interferir na motilidade gastrointestinal e secreções gástrica e pancreática.

Assim, este artigo tem como objetivo apresentar uma compilação dos resultados dos trabalhos publicados entre os anos de 1985 até o momento sobre leite A2, e discutir o potencial impacto do BCM-7 nos sintomas gastrintestinais que têm sido relacionadas ao consumo de leite de rebanhos de vacas não geneticamente selecionadas como A2/A2, sendo, portanto, denominado como “leite A1”.

## MATERIAL E MÉTODOS

Esta é uma revisão exploratória das bases de dados (PubMed, ScienceDirect, Scielo e Google Acadêmico) feita no período de agosto de 2017 a maio de 2018, empregando-se os termos descritores BCM-7, *gastrointestinal tract*, *gastric emptying*, *A2 beta-casein*. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados a partir de 1985, com enfoque em nutrição, efeitos gastrintestinais e atividade opioide. Por outro lado, critérios de exclusão adotados foram: trabalhos com enfoque em genética de animais de produção de leite, doenças coronarianas, diabetes tipo I e autismo.

## REBANHOS GENETICAMENTE SELECIONADOS

Historicamente, a  $\beta$ -caseína A2 é a forma original da proteína, pois está presente no rebanho bovino desde sua domesticação há milhares de anos. A  $\beta$ -caseína A1 surgiu decorrente de uma mutação genética transversa, há aproximadamente 5.000-10.000 anos, e espalhou-se com a reprodução dirigida dos animais para o aumento da produção leiteira, e com a migração dos rebanhos no processo de

colonização pelo homem<sup>[7, 18, 8, 19, 9,10]</sup>. Esta é considerada uma mutação ao acaso<sup>[6]</sup>.

A aptidão de um animal em produzir leite tipo A1 ou tipo A2, pode ser determinada por meio da análise do seu perfil genético. Frente a diversos fatores como a necessidade de caracterização de reprodutores (machos e fêmeas) dentro dos rebanhos, a conservação e a integridade do material que será utilizado para a análise, a custo da análise e o atendimento de normativas do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a caracterização do perfil genético é realizada utilizando material biológico (pêlos, sangue, swab) do próprio animal, ao invés do leite produzido.

A compreensão da estrutura genômica populacional é importante para os estudos de predição genômica, seleção e associação, podendo auxiliar nas decisões dos acasalamentos dentro dos programas de melhoramento genético. Com tais informações, o potencial genético de um animal poderá ser determinado com maior precisão antes mesmo da expressão do seu fenótipo<sup>[11]</sup>, auxiliando sobremaneira o melhoramento genético assistido dos rebanhos. Por isso, realizar exames genéticos em animais logo que entram no rebanho permite direcionar seu manejo.

Nos estudos já realizados sobre as variantes A1 e A2 da  $\beta$ -caseína, foram descritas as variações nas frequências gênicas (alélicas) tanto de raças comumente utilizadas para a produção leiteira, quanto de raças locais. A frequência do alelo A2 é menor nas raças taurinas, à exceção da raça Guernsey (variando de 0,88 a 0,97), provavelmente pelo seu rebanho mais fechado e com menor número de animais. A maior frequência (%) deste alelo é descrita nas raças zebuínas, como segue: Angus (0,05), Ayrshire (0,28-0,52), Brahan (0,01), Gir (0,88-0,98), Guzará (0,97), Hereford (0,20), Holandesa (0,25-0,55), Jersey (0,49-0,72), Pardo Suíça (0,49-0,72), Shorthorn (0,51), Simental (0,56-

0,63) e Vacas Vermelhas Nórdicas (0,23)<sup>[12, 4, 8, 13, 14, 15]</sup>.

Na Austrália e Nova Zelândia fazendas com rebanhos exclusivamente especializados em produção de leite A2 é uma realidade<sup>[14]</sup>. No Brasilisto ainda é mais incipientee, sobretudo associado ao rebanho Gir, seus mestiços (Girolando), Holandês e Jersey.

### β-CASEÍNA E LIBERAÇÃO DE BCM-7

A ação das enzimas digestivas sobre a β-caseína A1 pode liberar peptídeos bioativos, como o peptídeo opioide BCM-7<sup>[16]</sup>, cuja sequência aminoacídica está apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Sequência de aminoácidos das β-casomorfina bovinas.

β-Casomorfina	Fragmentos	Estrutura
BCM-5	β-CNf (60-64)	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli
BCM-7	β-CNf (60-66)	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli-Pro-Ile
BCM-9	β-CNf (60-68)	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli-Pro-Ile-Pro-Asn

Fonte: Adaptado de Brooke-Taylor *et al.*<sup>[3]</sup>

Opioides são substâncias químicas com atividade semelhante à de morfina que têm atividade tanto no sistema nervoso central como em órgãos periféricos<sup>[17]</sup>. No trato gastrointestinal podem agir diminuindo a motilidade intestinal, aumentando a absorção de água, inibindo a secreção gástrica e estimulando a contração da vesícula biliar<sup>[17]</sup>.

A ocorrência de BCM-7 advindo do consumo de leite bovino será dependente da proporção de β-caseína A1 e A2, e possivelmente de condições gastrintestinais específicas dos indivíduos. Destaca-se que este

peptídeo bioativo além de apresentar efeitos locais no trato digestório, poderá ser absorvido e atingir o sistema nervoso central, sendo esta absorção possivelmente maior em estados de hiperpermeabilidade intestinal. A β-casomorfina-7 também pode ser encontrada em derivados do leite A1, tais como iogurte e queijos<sup>[18, 19]</sup>, embora seja proposto que certos micro-organismos presentes nestes produtos teriam a capacidade de hidrolisar o BCM-7 até peptídeos menores ou mesmo em aminoácidos<sup>[18]</sup>. Ainda não foi demonstrado se tais micro-organismos também apresentam similar influência dentro do trato gastrintestinal<sup>[20]</sup>. Pode ser prospectado ainda, o potencial da microbiota intestinal humana em hidrolisar peptídeos bioativos, incluindo aqueles com atividade opioide.

A β-caseína presente no leite humano corresponde à variante genética A2, ou seja, com uma prolina na posição equivalente na cadeia polipeptídica, conforme a Figura 2. Neste contexto, durante a digestão do leite humano pode ser observada formação de peptídeos bioativos, porém com diferente sequência de aminoácidos em relação ao BCM-7 bovino<sup>[21]</sup> e mais fraca atividade opioide<sup>[22]</sup>.

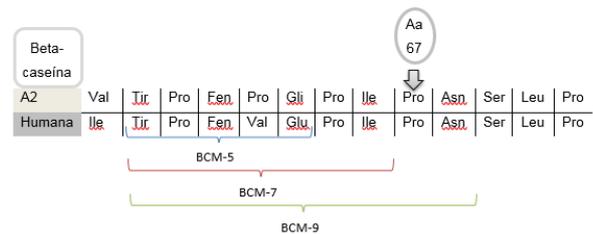


Figura 2: Fragmentos das variantes β-caseína A2 bovina e do leite humano, destacando prolina na posição 67 de ambas variantes. Adaptado de Pal *et al.*<sup>[6]</sup>.

Wada e Lonnerdal<sup>[23]</sup> examinaram o leite humano não digerido e digerido *in vitro*, e reportaram a presença de BCM-9 humano, o qual apresenta um aminoácido prolina na posição 8, mas não encontraram a presença de BCM-7 ou BCM-5. Contudo, Jarmolowska *et*

*al.*<sup>[24]</sup> reportaram a presença de BCM-5 e BCM-7 humanos no colostro (média de 5 e 3 µg/mL, respectivamente), mas, após 2 meses, ainda dentro do período de lactação, os autores reportaram redução da concentração destes peptídeos. Tem sido também postulado por estes autores, que as casomorfina do leite humano em neonatos podem apresentar funcionalidades no trato gastrointestinal, tais como desenvolvimento da mucosa intestinal e indução ao sono.

BCM-9 é o peptídeo disponibilizado a partir da β-caseína A2, visto que a beta-caseína A1 contém histidina na posição 67, tornando este um ponto de clivagem para formação de BCM-7<sup>[6]</sup>. Esse peptídeo exibe propriedades opioides, mas com aproximadamente um quarto da afinidade do BCM-7 para receptores γ-opioide<sup>[25]</sup>.

### **β-CASEÍNA A1, β-CASOMORFINA-7 E ATRASO NO TRÂNSITO INTESTINAL**

O trato gastrointestinal representa o local em que os receptores opioides são expressos em mais altos níveis, inferior apenas ao expresso no sistema nervoso<sup>[26]</sup>. A ativação dos receptores γ-opioides ocorre em neurônios entéricos e diretamente nas células epiteliais<sup>[27]</sup>, e é conhecida por afetar os mecanismos de propulsão gastrointestinal<sup>[28]</sup>, a regulação da motilidade e da produção de muco intestinal, por meio do efeito direto nas células calciformes<sup>[29]</sup>. Gonenne *et al.*<sup>[30]</sup>, mostraram que o efeito de redução na motilidade intestinal é mediado pelos agonistas opioides (BCM) que se ligam harmonicamente aos receptores opioides, desencadeando efeitos de alteração no trânsito intestinal.

### **β-CASEÍNA A1, β-CASOMORFINA-7 E IRRITAÇÃO INTESTINAL**

A ação da β-caseína A1 e do BCM-7 resultante de sua hidrólise na irritação intestinal tem sido estudada em ratos e humanos, embora

poucos estudos tenham sido conduzidos até o momento. Em um estudo feito com ratos, no qual foram administradas β-caseínas isoladas de leites contendo apenas β-caseína A1 (leite A1), β-caseína A2 (leite A2) e uma mistura de β-caseína A1 e A2 (leite A1), por doses de 85mg/dia, sendo solução salina utilizada como controle, foi observado aumento em indicadores de inflamação intestinal associados com ambos os tipos de leite A1 (proveniente de gado geneticamente caracterizado como A1/A1 e A1/A2) se comparados com A2 ou controle<sup>[31]</sup>. O consumo de leite A1 aumentou significativamente a atividade de mieloperoxidase (marcador de inflamação) no tecido intestinal ( $p < 0,01$ ) e concentrações de IL-4, IgE, IgG, IgG1 e IgG2a e infiltração de leucócitos no intestino. A relação de IgG1 para IgG2a também aumentou significativamente ( $p < 0,05$ ) no grupo que consumiu leite A1 comparado com o controle. Não houve diferença entre o controle e o grupo alimentado com A2 para nenhuma dessas variáveis. No exame histológico, o consumo de leite A1 aumentou significativamente o número de leucócitos nas vilosidades intestinais se comparado com controle e com o A2, que não apresentou diferença entre eles. Este estudo apontou, portanto, possível agravamento da resposta inflamatória por consumo de β-caseína A1<sup>[31]</sup>.

Em outro estudo com roedores, foi verificado um aumento no alcance dos marcadores de inflamação intestinal quando consumiram a β-caseína A1, mas não A2<sup>[32]</sup>. Um aumento de 65% de mieloperoxidase do cólon foi observado em ratos que consumiram A1 ao invés de A2 e este foi inibido por (-) naloxona (substância com efeito antagonista de opioides). Atividade da dipeptidilpeptidase jejunal 4 (DPP-4), enzima responsável por clivar BCMs na cadeia de peptídeo opioide, com ou sem naloxona, também aumentou em 40% e 37%, respectivamente, em ratos alimentados com A1.

## ESTUDOS *IN VITRO* E DETECÇÃO DE BCM-7

Há estudos mostrando que peptídeos opioides derivados da hidrólise da  $\beta$ -caseína podem ser disponibilizados em ensaios de digestão *in vitro*. A elastase, enzima componente da pancreatina que digere entre outras proteínas a elastina, é responsável pela clivagem da ligação Ile<sup>66</sup> – His<sup>67</sup> da  $\beta$ -caseína A1 para liberação de BCM-7<sup>[25]</sup>.

Cieslinska *et al.*<sup>[33]</sup>, reportaram que concentrações de BCM-7 foram maiores em leite de vaca A1/A1 hidrolisado comparativamente ao leite de vaca A1/A2. No leite A1/A2 hidrolisado, a concentração mensurada de BCM-7 foi de aproximadamente 50 – 60% daquelas do leite A1/A1. O peptídeo foi também detectado em baixas concentrações em leite A2/A2 hidrolisado, sendo que essas concentrações foram 90% inferiores daquelas mensuradas no leite A1/A1. Neste estudo, o qual foi realizado usando ensaios *in vitro* de digestão gástrica e intestinal, a detecção de BCM-7 de leite A2/A2, se contrapõe a outros estudos os quais não demonstraram produção de BCM-7 a partir do leite de rebanhos de vacas geneticamente caracterizados como A2/A2<sup>[18, 34]</sup>.

## ESTUDOS EM HUMANOS SOBRE CONSISTÊNCIA DAS FEZES E RELATO DE DESCONFORTO INTESTINAL

Conforme Tabela 2 estudos com humanos foram conduzidos para avaliar efeitos gastrointestinais da ingestão de leite A1 e A2. Um estudo *cross over* duplo-cego, randomizado, realizado com 12 homens e 29 mulheres australianos, auto-identificados como intolerantes ao leite A1 e com idade entre 19 e 68 anos ao longo de 8 semanas, analisou a consistência das fezes, através de auto-avaliações usando *Bristol Stool Scale*. Durante 2 semanas, os participantes consumiram 750 mL de leite por dia contendo exclusivamente A1 ou A2, separadas a cada 2 semanas de *wash out* a cada tipo de leite<sup>[35]</sup>. Este estudo indicou fezes

mais macias no grupo A1 e o resultado foi mais evidente para mulheres. Não foram observadas diferenças na frequência intestinal entre o leite A1 e A2, entretanto houve considerável variação intra-grupos (A1: 0,43 – 3,6; A2: 0,3 – 4,5; números relacionados as ocorrências intestinais por dia relatadas pelos indivíduos). Observou-se, também no mesmo estudo, correlações secundárias. Houve associação positiva significativa entre a consistência das fezes e dor abdominal, com a dieta contendo  $\beta$ -caseína A1 ( $r = 0,52$ ), mas não com a dieta com  $\beta$ -caseína A2 ( $r = -0,13$ ). Foram observadas correlações significativas entre inflamação gastrointestinal, pontuações mais elevadas de dor abdominal ( $r = 0,46$ ) e maior inchaço ( $r = 0,36$ ) durante o período de consumo de leite A1, mas não durante o período de consumo do leite A2, sendo respectivamente,  $r = 0,03$  e  $r = 0,02$ . Não foi relatada diferença na calprotectina fecal (empregado como marcador de inflamação intestinal) entre os grupos que beberam leites A1 e A2, e as análises da maioria dos participantes estavam dentro do intervalo normal (<50 mg/g). Este estudo aponta para impacto negativo do consumo da variante A1 da  $\beta$ -caseína, sugerindo agravamento da resposta inflamatória.

**Tabela 2.** Estudos com humanos para avaliar efeitos gastrointestinais relacionado ao consumo de leite A1 e A2.

REFERÊNCIA	OBJETIVO	RESULTADOS
De Noni, 2008	Avaliar se durante a digestão gastrointestinal simulada ocorre liberação de $\beta$ -casomorfina 5 e 7, através das variantes caseína bovina A1 e A2	Independente do pH (2, 3 e 4) aplicado na digestão gastrointestinal simulada, a variante A1 gerou BCM-7, enquanto a variante A2 não liberou este peptídeo. O BCM-5 não se formou em nenhuma variante genética (leites A1 e A2) e em nenhuma etapa da digestão gastrointestinal simulada
De Noni e Cattaneo, 2010	Investigar a ocorrência de BCMs 5 e 7 em produtos lácteos comerciais após digestão gastrointestinal simulada <i>in vitro</i> por HPLC	BCM-5 não foi identificado após as digestões simuladas <i>in vitro</i> dos produtos lácteos analisados BCM-7 foi identificado nas amostras dos queijos Gorgonzola, Brie, Gouda, Fontine e Cheddar. E em todas outras amostras de derivados lácteos analisados. Nos queijos encontrados o BCM-7 a quantidade variou entre 0,01 a 0,15 mg/kg Nos leites fermentados, a concentração encontrada do peptídeo foi de 0,29 a 1,23 mg/kg Em leites desidratados a variação do BCM-7 foi de 3,46 a 22, 18 mg/kg As digestões das fórmulas infantis continham BCM-7 nas concentrações entre 0,04 a 0,21 mg/kg
Barnett <i>et al.</i> , 2014	Comparar os efeitos gastrointestinais em ratos machos Winstar após ingestão de leites com as $\beta$ -caseínas A1 e A2, em dietas experimentais por 36 ou 84 horas	Tempo de trânsito gastrointestinal foi maior no grupo A1. Atividade do MPO foi 65% maior no grupo que ingeriu o leite A1 do que no grupo que ingeriu o leite A2. No jejuno, o grupo que ingeriu o leite A1 obteve atividade da enzima DPP-4 40% maior do que o grupo que ingeriu o leite A2.
Ul Haq <i>et al.</i> 2014	Avaliar comparativamente o consumo das variantes de beta-caseína (A1/A2) na resposta dos mediadores inflamatórios Th2 no intestino de ratos	Consumo de leite A1 (variantes A1A1 e A1A2) aumentou os níveis de moléculas inflamatórias como mieloperoxidase (MPO), (MCP-1), interleucina-4 (IL-4) e também aumentou os componentes que promovem resposta humoral IgE total, IgG, IgG1 e IgG2a. Não houve alteração no número de células calciformes
Ho <i>et al.</i> , 2014	Avaliar as diferenças nos efeitos gastrointestinais em adultos que consumiram leites contendo as $\beta$ -caseínas A1 e A2	Leite com a $\beta$ -caseína A1 conduziu a valores mais elevados de consistência fecal em comparação ao leite com $\beta$ -caseína A2 Associação positiva entre dor abdominal e consistência das fezes, naqueles que consumiram o leite A1, mas não naqueles que consumiram o leite A2 Indivíduos que podem ser mais suscetíveis à $\beta$ -caseína A1 apresentaram valores elevados de calprotectina fecal
Jianqin <i>et al.</i> , 2016	Comparar os efeitos do leite contendo $\beta$ -caseína A1 com aquele contendo a $\beta$ -caseína A2 na inflamação, sintomas de desconforto digestivo pós ingestão do leite e processamento cognitivo em indivíduos que se auto-identificaram intolerantes à lactose	Aumentos significativos em marcadores de inflamação, IL-4, IgG, IgE e IgG1 associados com leite A1/A2, comparando com os resultados do leite A2 Aumento na auto-identificação de marcadores de desconforto digestivo, frequência e consistência das fezes mais macias

Em outro estudo envolvendo 45 adultos chineses, os quais se auto-identificaram como sendo intolerantes ao leite comercial ou do tipo A1, mas sem prévio diagnóstico de causa, foram consumidas duas porções diárias de 250 mL de A1/A2 (relação de 40:60) ou leite A2<sup>[36]</sup>, durante 14 dias. Observou-se que houve um aumento na auto-identificação de marcadores de desconforto digestivo, frequência e consistência das fezes mais macias, sendo empregada a escala de Bristol. O tempo completo do trânsito gastrointestinal, empregando-se *Controllable Capsule Endoscope*, foi significativamente maior com leite A1/A2 do que com leite A2, e similar para o tempo de trânsito no cólon. Observaram-se também aumentos significativos em marcadores de inflamação, IL-4, IgG, IgE e IgG1 associados com leite A1/A2, comparando com os resultados do leite A2<sup>[36]</sup>.

## DISCUSSÕES COMPLEMENTARES

É razoável postular que o tempo de trânsito gastrointestinal mais longo tal como o observado por efeito do BCM-7 pode conduzir ao aumento da suscetibilidade para fermentação da lactose e outros componentes da dieta, tal como FODMAPS (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis) que representam os constituintes dos alimentos que podem causar desconforto intestinal por serem mais fermentáveis devido ao fato de não serem digeridos pelo trato digestivo humano. Estes fatores, aliados com predisposição genética, podem ser relevantes em relação aos resultados clínicos e subclínicos, incluindo desconforto digestivo e efeitos pró-inflamatórios<sup>[4]</sup>.

Adicionalmente a possibilidade de ocorrência de interação do BCM-7 com intolerância à lactose merece ser considerada. Devido a sua característica inflamatória o BCM-7 pode afetar a produção e a atividade da lactase e possivelmente aumentar a ocorrência de hipolactasia e promover os consequentes sintomas da mal absorção da lactose em indivíduos susceptíveis<sup>[6]</sup>. Além disso, a

inflamação intestinal possivelmente promove alterações na microbiota intestinal, podendo afetar a metabolização da lactose<sup>[37]</sup>.

## CONCLUSÃO

O estado da arte sobre o tema objeto desta revisão de literatura não apresenta um consenso sobre as vantagens do consumo do leite A2, mas alerta para a possibilidade da  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7) resultante da hidrólise da variante genética A1 da  $\beta$ -caseína resultar em desconforto intestinal não relacionado especificamente à lactose. Isto posto, mais estudos clínicos se fazem necessários para elucidar o papel da sensibilidade interpessoal e dos estados de hiperpermeabilidade intestinal nas reações observadas pelo consumo de leite de vaca. Em paralelo, ressalta-se a importância da obtenção e processamento de leite de gado geneticamente caracterizado como A2/A2 como alternativa dietética para indivíduos com histórico de intolerância ao leite, tendo em vista ser esse alimento uma fonte importante de nutrientes para a dieta humana.

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Dr. Weber Vilas Boas Soares, Pesquisador Científico do Instituto de Zootecnia da Secretaria de Agricultura e Abastecimento de SP, pelas informações relacionadas com genética dos rebanhos leiteiros.

## REFERÊNCIAS

- [1] Penna ALB, Almeida KE, Oliveira WN. Soro de leite: Importância biológica, comercial e industrial— Principais produtos. In: Oliveira WN, Tecnologia de Produtos Lácteos Funcionais. São Paulo: Atheneu; 2009.
- [2] Pereira DBC, Silva PHF, Carvalho AF, Antunes AEC, Cruz, AG, Zacarchenco PB, Silva MC. Proteínas. In: Cruz AG, Zacarchenco

PB, Oliveira CAF, Corassin CH. Química, bioquímica, análise sensorial e nutrição no processamento de leite e derivados. São Paulo: Elsevier; 2016.

[3] Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, Kost N. Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2  $\beta$ -Casein. *Advances in Nutrition*. 2017; 8:739-48. <http://hdl.handle.net/10536/DRO/DU:30109253>

[4] De Noni RJ, FitzGerrald HJT, Korhonen Y, Le Roux CT, Livesey I, Thorsdottir D, Tomé RW. Scientific Report of EFSA prepared by a Datex Working Group on the potential health impact of  $\beta$ -casomorphins and related peptides. *EFSA Science Report*. 2009; 231:1 – 107.

[5] Mansour A., Hoversten M.T., Taylor L.P., Watson S.J., Huda Akil W. The cloned  $\mu$ , and receptors and their endogenous ligands: Evidence for two opioid peptide recognition cores. *Brain Research*. 700:89-98, 1995.

[6] Pal, S, Woodford, K, Kukuljan S, Ho S. Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*. 2015; 7:7285–297.

[7] Ng-Kwai-Hang KF, Grosclaude F. Genetic polymorphism of milk proteins. In: Fox PF, McSweeney PLH (eds). *Advanced Dairy Chemistry: Volume 1: Proteins, Parts A & B*. Kluwer Academic/Plenum. Publishers: New York, 2002, pp 739 – 816.

[8] Nilsen, H., Olsen, H. G., Hayes, B., Sehested, E., Svendsen, M., Nome, T., Meuwissen, T., & Lien, S. (2009). Casein haplotypes and their associations with milk production traits in Norwegian Red cattle. *Genetics, Selection, Evolution.*, 41(24), 1-12.

[9] Clarke, A. & Trivedi, M. (2014). Bovine Beta Casein Variants: Implications to Human Nutrition and Health. *International*

*Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering*, 67: 11-17.

[10] Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, Simms B, Trooskens GA, Van Criekinge W, Deth RC. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1011-8.

[11] Regitano, L. C. A.; Coutinho, L. L. *Biologia molecular aplicada à produção animal*. Brasília, DF: EMBRAPA, 213 p. 2001.

[12] Kamiński S, Cieślińska A, Kostyra E, 2007. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *J Appl Genetics*; 48: 189-98.

[13] Clemens, R.A. Milk A1 and A2 peptides and diabetes. *Nestle Nutr. Workshop Ser Pediatr Program*. 2011.

[14] Lima, T. C. C. (2014). Polimorfismo no gene da beta-casein em rebanhos zebuínos leiteiros no estado do Rio Grande do Norte (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

[15] Rangel, A.H.N.; Zaros, L.G. ; Lima, T.C. ; Borba, L.H.F.; Novaes, L.P.; Mota, L.F.M. and Silva, M.S. Polymorphism in the Beta Casein Gene and analysis of milk characteristics in GirandGuzerá dairycattle. *Genetics and Molecular Research* 16 (2): gmr16029592

[16] Boutrou R, Gaudichon C, Dupont D, Jardin J, Airinei G, Marsset-Baglieri A, Benamouzig R, Tomé D, Leonil J. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *American Journal Clinical Nutrition*. 2013; 97:1314–23.

[17] Lebrun I. Peptídeos bioativos derivados do leite e suas ações no sistema nervoso central. In: Antunes AEC, PACHECO MTB. *Leite*

para adultos: mitos e fatos frente à ciência. São Paulo:Varela; 2009.

[18] De Noni I. Release of  $\beta$ -casomorphins 5 and 7 during simulated gastrointestinal digestion of bovine  $\beta$ -casein variants and milk-based infant formulas. *Food Chemistry*. 2008; 110:897–903.

[19] De Noni I, Cattaneo S. Occurrence of  $\beta$ -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chemistry*. 2010;119:560–6.

[20] Nguyen DD, Solah VA, Johnson SK, Charrois JW, Buseti F. Isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous identification and qualification of beta-casomorphin 7 in yoghurt. *Food Chemistry*. 2014; 146:345–52.

[21] Hamosh M, Hong H, Hamosh P. Beta-casomorphins: milk- $\beta$ -casein derived opioid peptides. In: Lebenthal E. *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York:Raven Press; 1989.

[22] Koch G, Wiedemann K, Teschemacher H. Opioid activities of human beta-casomorphins. *Europe Journal Pharmacology*. 1985; 106:213-14.

[23] Wada Y, Lonnerdal B. Bioactive peptides released from in vitro digestion of human milk with or without pasteurization. *Pediatric Research*. 2015; 77:546-53.

[24] Jarmolowska B, Sidor K, Iwan M, Bielikowicz K, Kaczmarek M, Kostyra E, Kostyra H. Changes of  $\beta$ -casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides*. 2007; 28:1982-86.

[25] Jinsmaa Y, Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and  $\beta$ -casomorphin from bovine beta-casein. *Peptides*. 1999; 20:957-62.

[26] Pleuvry BJ. Opioid receptors and their ligands: Natural and unnatural. *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 66:370-80.

[27] Greenwood-Van MB, Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins, DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterology Motility*. 2004; 16:46-53.

[28] Ward SJ, Takemori AE. Relative involvement of receptor subtypes in opioid-induced inhibition of gastrointestinal transit in mice. *Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1983; 224:359-63.

[29] Zoghbi S, Trompette A, Claustre J, El Homsy M, Garzon J, Jourdan G, Scoazec JY, Plaisancié P.  $\beta$ -casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a  $\mu$ -opioid pathway. *American Journal Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*. 2006; 290:1105-13.

[30] Gonenne J, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Keyashian K, Foss J, Wallin B, Du W, Zinsmeister A. Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: A randomized controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 3:784-91.

[31] UIHaq MR, Kapila R, Sharma R, Saliganti V, Kapila, S. Comparative evaluation of cow beta-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *Europe Journal of Nutrition*. 2014; 53:1039-49.

[32] Barnett MP, McNabb WC, Roy NC, Woodford KB, Clarke AJ. Dietary A1  $\beta$ -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2  $\beta$ -casein in Wistar rats. *Journal Food Science Nutrition*. 2014; 65:720-27.

[33] Cieslinska A, Kostyra E, Kostyra H, Olenski K, Fiedorowicz E, Kaminski S. Milk from cows of different beta-casein genotypes as

a source of beta-casomorphin-7. *International Food Science Nutrition*. 2012;63:426-30.

[34] Ul-Haq MR, Kapila R, Kapila S. Release of  $\beta$ -casomorphin-7/5 during simulated gastrointestinal digestion of milk  $\beta$ -casein variants from Indian crossbred cattle (Karan Fries). *Food Chemistry*. 2015;168:70-9.

[35] Ho S, Woodford K, Kukuljan S, Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomized cross-over pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:994–1000

[36] Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke AJ. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr J* 2016;15:35.

[37] Cani, P.D.; Bibiloni, R.; Knauf, C.; Waget, A.; Neyrinck, A.M.; Delzenne, N.M.; Burcelin, R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008, 57, 1470–1481.