

CAPÍTULO 1

CONSUMO DE LEITE A2 NA INTOLERÂNCIA À LACTOSE: UMA REVISÃO SOBRE SEUS EFEITOS NO DESCONFORTO GASTROINTESTINAL



<https://doi.org/10.22533/at.ed.531112505031>

Data de aceite: 28/02/2025

Lídia Regina Tavares Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte – IFRN, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/9739096556482108>
<https://orcid.org/0009-0004-5962-9740>

Uliana Karina Lopes De Medeiros

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte – IFRN, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/6076647346647152>
<https://orcid.org/0000-0003-2959-4028>

RESUMO: O leite de vaca possui um papel importante para a nutrição humana devido à sua valiosa composição nutricional, que contribui para o crescimento, desenvolvimento, prevenção de doenças e equilíbrio de uma dieta saudável. Estudos recentes sugerem que o consumo do leite contendo β -caseína A1 está associado a distúrbios gastrointestinais, como a intolerância à lactose e processos inflamatórios. No entanto, o interesse pelo leite A2 tem crescido nos últimos anos, impulsionado por discussões sobre seus efeitos benéficos para indivíduos intolerantes à lactose. Este estudo tem

como objetivo investigar os efeitos do consumo do leite A2 na intolerância à lactose, analisando as características bioquímicas e a relação com os sintomas de desconforto gastrointestinal. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scopus, MEDLINE/Pubmed, Web of Science, Science Direct e Embase, considerando os estudos entre 2014 e 2024 e seguindo equações de busca para cada base de dados. O leite A2 contém apenas β -caseína A2 e se diferencia pela presença do aminoácido prolina na posição 67 e libera a β -casomorfina-9 no processo digestivo. Os ensaios clínicos analisados indicam que o leite A2 pode reduzir sintomas gastrointestinais, como dor e inchaço abdominal, flatulência, borborigmos, urgência fecal e constipação, quando comparado ao leite contendo β -caseína A1. Contudo, os resultados ainda não são conclusivos o suficiente para recomendar amplamente o leite A2 como substituto para indivíduos com intolerância à lactose.

PALAVRAS-CHAVE: Leite A2; Intolerância à lactose; β -caseína A2; Saúde digestiva.

CONSUMPTION OF A2 MILK IN LACTOSE INTOLERANCE: A REVIEW OF ITS EFFECTS ON GASTROINTESTINAL DISCOMFORT

ABSTRACT: Cow's milk plays an important role in human nutrition due to its valuable nutritional composition, which contributes to growth, development, disease prevention and a balanced healthy diet. Recent studies suggest that consumption of milk containing β -casein A1 is associated with gastrointestinal disorders, such as lactose intolerance and inflammatory processes. However, interest in A2 milk has grown in recent years, driven by discussions about its beneficial effects for lactose intolerant individuals. This study aims to investigate the effects of A2 milk consumption on lactose intolerance, analyzing the biochemical characteristics and the relationship with symptoms of gastrointestinal discomfort. For this, a bibliographic survey was carried out in the Scopus, MEDLINE/Pubmed, Web of Science, Science Direct and Embase databases, considering studies between 2014 and 2024 and following search equations for each database. A2 milk contains only A2 β -casein and is distinguished by the presence of the amino acid proline at position 67 and releases β -casomorphin-9 in the digestive process. The clinical trials analyzed indicate that A2 milk can reduce gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain and bloating, flatulence, borborygmus, fecal urgency and constipation, when compared to milk containing A1 β -casein. However, the results are not yet conclusive enough to widely recommend A2 milk as a substitute for individuals with lactose intolerance.

KEYWORDS: A2 milk; Lactose intolerance, A2 β -casein; Digestive health.

INTRODUÇÃO

O consumo do leite de vaca possui um papel importante para a nutrição humana durante todas as fases da vida, devido à sua valiosa composição nutricional, que contribui para a promoção do crescimento e desenvolvimento, auxilia na prevenção de doenças ósseas e favorece uma dieta saudável (Muniz, Madruga & Araújo, 2013). Em 2022, a produção leiteira no Brasil foi estimada em cerca de 34,60 bilhões de litros, com uma maior concentração nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul e com ênfase nos estados de Minas Gerais, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (EMBRAPA, 2024).

De acordo com a Instrução Normativa nº 62 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2011) o leite é definido como “o produto oriundo da ordenha completa e ininterrupta, em condições de higiene, de vacas sadias, bem alimentadas e descansadas.” Sua composição nutricional pode variar conforme a raça e a alimentação do animal, mas, em média, é composta por 85-87% de água, 3,8-5,5% de gorduras, 2,9-3,5% de proteínas, 4,7-5,5% de carboidratos principalmente de lactose, 0,8% de minerais e íons inorgânicos como cálcio, potássio, fósforo, sódio e magnésio, além de 0,1% de vitaminas, incluindo a vitamina D (Foroutan et al., 2019).

O leite contém cerca de 32 g de proteína por litro, sendo essa fração dividida em 20% de proteínas solúveis (proteínas do soro) e 80% de proteínas insolúveis (caseínas) (Pereira, 2014). A β -caseína corresponde a 25%–35% da caseína total, sendo a β -caseína

A1 e a β -caseína A2 suas variantes mais comuns. Estudos indicam que há cerca de 8.000 anos, mutações genéticas em raças bovinas europeias, como a Holandesa, levaram ao surgimento da β -caseína A1, enquanto a β -caseína A2 é considerada a forma original dessa proteína (Doval & Arteaga, 2021).

Dentre as 13 variantes da β -caseína bovina, a β -caseína A1 e β -caseína A2 se destacam por uma diferença estrutural na posição 67 da cadeia péptica: a variante A1, há a presença de histidina (His-67), enquanto na A2 esse aminoácido é substituído por prolina (Pro-67) (Kamiński, Ciecielińska & Kostyra, 2007). Estudos recentes sugerem que a β -caseína A1 pode ter efeitos adversos à saúde devido à produção do peptídeo opioide β -casomorfina-7 (BCM-7), que tem sido associado a distúrbios gastrointestinais e processos inflamatórios (Kay et al., 2020). Em estudos *in vitro*, o BCM-7 é gerado durante a digestão proteolítica da β -caseína A1 por enzimas do trato gastrointestinal (Ul Haq, Kapila & Kapila, 2015; Edwards, Dawson, Keenan & Day, 2021).

Esse mecanismo pode influenciar a intolerância à lactose, pois afeta a produção e a atividade da enzima lactase no trato gastrointestinal, retardando o tempo da digestão e prolongando o tempo de fermentação da lactose, o que pode resultar nos sintomas típicos de má absorção, como inchaço, gases e diarreia (Fernández-Rico et al., 2022). Além disso, a severidade desses sintomas pode depender da proporção entre β -caseína A1 e A2 na alimentação quanto das características fisiológicas individuais de cada organismo (Pal, Woodford, Kukuljan & Ho, 2015; Brooke-Taylor, Dwyer, Woodford & Kost, 2017). Essa relação levanta a hipótese de que o consumo de leite contendo a variante β -caseína A1 pode estar envolvido no desenvolvimento ou agravamento da intolerância à lactose (Fernández-Rico et al., 2022).

Atualmente a maioria dos leites e dos produtos lácteos produzidos comercialmente contém tanto β -caseína A1 quanto β -caseína A2 ou exclusivamente β -caseína A1. Em contrapartida o leite com apenas a β -caseína A2 ainda representa uma pequena parcela do mercado global (Robinson, Greenway, Deth & Fayet-Moore, 2024). No Brasil, estima-se que o seu mercado consumidor corresponda a aproximadamente 20% do total da população (Fairfood, 2023). Apesar dessa participação reduzida, o interesse pelo leite A2 tem crescido nos últimos anos, impulsionado por discussões sobre os seus potenciais benefícios à saúde, especialmente no que diz respeito à intolerância à lactose (Brooke-Taylor et al., 2017; Kay et al., 2020).

Diante desse contexto, esta revisão de literatura tem como objetivo investigar os efeitos do consumo do leite A2 na intolerância à lactose, analisando suas características bioquímicas e sua relação com os sintomas de desconforto gastrointestinal. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando as bases de dados Scopus, MEDLINE/PubMed, Web of Science, ScienceDirect e Embase. O que irá proporcionar o incentivo a estudos clínicos que destaquem o papel do leite A2 como uma possível alternativa para a intolerância à lactose, assim como, aumentar a visibilidade para os produtores e consumidores que buscam opções no mercado.

METODOLOGIA

As buscas bibliográficas foram realizadas em janeiro de 2025 e abrangeu as publicações produzidas entre os anos de 2014 até 2024, nas seguintes bases de dados: Scopus, MEDLINE/PubMed, Web of Science, Science Direct e Embase. Para o processo de pesquisa dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: “A2 milk”, “A2 β-casein”, “A2 beta-casein”, “bovine milk” em associação com “lactose intolerance”, “digestive discomfort” e “milk intolerance”. As equações de busca seguiram as recomendações de cada base de dados.

A pesquisa foi refinada levando em consideração os artigos publicados nos últimos 10 anos, assim como o tipo de publicação. Os critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos foram: artigos de pesquisas primárias envolvendo seres humanos, com texto completo disponível em formato livre e aberto (*open access online*) e sem restrição de idioma. Foram excluídos: artigos com a temática divergente, estudos *in vivo*, *in vitro* ou laboratoriais, artigos de opinião, revisões de literatura, Trabalhos de Conclusão de Curso, dissertações, teses, relatórios e livros. Contudo, estudos *in vivo*, *in vitro* ou laboratoriais e que não foram publicados nos últimos 10 anos, mas considerados relevantes foram utilizados nas discussões desta revisão.

Os dados foram extraídos manualmente e os trabalhos foram incluídos pelos títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade. Dessa forma, os dados dos artigos incluídos foram extraídos e estruturados manualmente utilizando o software Microsoft Office Excel®, versão 2025, em modo de planilha com autores, ano, objetivo, metodologia e resultados. Por conseguinte, todos foram analisados e discutidos de modo que atendesse ao objetivo da presente pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Características do leite A2 e a digestão da β-caseína A2

A β-caseína é um componente proteico importante do leite de vaca (Choi, Kim, Song, Kim & Lee, 2024). O leite A2 contém apenas β-caseína A2 se diferencia pela presença do aminoácido prolina na posição 67 (Pro-67) na cadeia peptídica. Ele é formado geneticamente de forma exclusiva por homozigose (A2A2) (Sheng, Li, Ni, & Yelland, 2019; He, Sun, Jiang & Yang, 2017). Segundo o estudo de Jianqin et al. (2016) a composição nutricional de 100mL de leite contendo apenas β-caseína A2 é de 271 kJ de energia, 3,1 g de proteína, 3,6 g de gordura, 5,0 g de carboidrato, 48 mg de sódio, 150 mg de potássio e 117 mg de cálcio.

Essa composição nutricional é detalhada no estudo de Milan et al., 2020, que menciona que em 750 mL de leite A2 contém 2063 kJ de energia, 24,8 g de proteína, 26,3 g de gordura total, 18,0 g de gordura saturada, 37,5 g de carboidrato, 35,3 g de lactose, 247 mg de sódio, 1102 mg de potássio, 817 mg de cálcio e 0% de β -caseína A1. Apesar da presença da lactose, o estudo revela que a variante da β -caseína A2 foi capaz de melhorar os sintomas de desconforto digestivo em pessoas com intolerância à lactose. Além disso, indivíduos com intolerância não relacionada a lactose sentiram desconforto digestivo independentemente da presença de lactose, o que pode indicar que a digestão da β -caseína pode estar relacionada a intolerância à lactose (Ho, Woodford, Kukuljan & Pal, 2014; Milan et al., 2020).

A digestão proteolítica da β -caseína A2 ocorre pelas enzimas do sistema gastrointestinal, que hidrolisam e liberam um peptídeo bioativo, a β -casomorfina-9 (BCM-9) (Sheng et al., 2019; Jianqin et al., 2016). Nesse processo, a formação de BCM-7 é pouco relevante ou quase nula, devido à presença do aminoácido prolina (Ramakrishnan, Eaton, Sermet & Savaiano, 2020; Choi et al., 2024). Esses achados são corroborados pelo estudo de UI Haq et al. (2015), que realizaram uma simulação de uma digestão gastrointestinal *in vitro* para investigar a liberação da BCM-7 em leites com variantes A1, A1/A2 e A2. O resultado mostrou que não houve detecção da formação de BCM-7 na digestão do leite com β -caseína A2 (UI Haq et al., 2015). Resultados semelhantes foram observados no estudo de Edwards et al. (2021) que também utilizaram o método de digestão gastrointestinal *in vitro* em leites com β -caseína A1 e A2. Eles empregaram as enzimas pepsina, pancreatina e leucina aminopeptidase, observando uma maior liberação do peptídeo BCM-9 e em uma menor produção de BCM-7.

Portanto, esses estudos associam a presença do aminoácido prolina ao processo da clivagem proteolítica, o qual dificulta a hidrólise e bloqueia a produção de BCM-7, liberando a BCM-9 (UI Haq et al., 2015; Edwards et al., 2021). Além disso, sugerem que o consumo do leite A2 pode ser uma alternativa benéfica para a saúde gastrointestinal humana, principalmente para indivíduos intolerantes à lactose (Choi et al., 2024; UI Haq et al., 2015; Ramakrishnan et al., 2020; Edwards et al., 2021).

Os efeitos do consumo do leite A2 e a relação com a intolerância à lactose

No total, foram encontrados 604 artigos seguindo as equações de busca para cada base de dados e foram excluídos 595 pelos critérios de exclusão. Assim, foram incluídos e selecionados 9 ensaios clínicos, sendo 7 com adultos e 2 com o público infantil. A Tabela 1 são apresentados os estudos recuperados nas bases de dados, os quais elucidam os efeitos do consumo do leite A2 na intolerância à lactose.

Autores, ano	Objetivo	Metodologia	Efeitos do consumo do leite A2
Choi et al., 2024	Avaliar as diferenças no desconforto gástrico/intestinal após a ingestão de leite A2 e leite A1/A2.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e cruzado. Foram recrutados indivíduos com mais de 19 anos. A intervenção consistiu primeiramente na divisão aleatória dos participantes em dois grupos: em que um consumiu o leite A2 seguido do leite A1/A2 após um período de <i>washout</i> (2 semanas sem leite) e o outro grupo seguiu a ordem inversa. Cada fase durou 2 semanas.	O leite A2 provocou uma diminuição das dores abdominais, da urgência fecal e dos borborigmos. Entretanto, aumentou a sensação de inchaço e a ocorrência de fezes moles. Além disso, o consumo do leite A2 também reduziu ou aumentou menos a calprotectina fecal (indicador de inflamação intestinal) principalmente nos homens.
Ramakrishnan et al., 2024	Examinar se os indivíduos com má digestão à lactose se adaptaram ao consumo diário de leite contendo β-caseína A1/12 por duas semanas, resultando em menos sintomas, má digestão reduzida e marcadores inflamatórios séricos mais baixos em comparação ao leite contendo apenas β-caseína A2.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e cruzado. Foram recrutados indivíduos com má digestão de lactose com idades entre 18 aos 65 anos. A intervenção consistiu no consumo de 250 mL de leite A1/A2 e leite A2 duas vezes ao dia com as refeições por duas semanas. Consistindo em duas fases de duas semanas (14 dias) e um intervalo de 6 dias entre elas (período de <i>washout</i>). No 15º dia (após as 2 semanas), foi realizado um teste desafio com o consumo do mesmo leite ingerido durante a fase.	A urgência fecal teve uma redução significativa durante as duas semanas do consumo diário do leite A2. Os sintomas de inchaço e flatulência foram menores durante o teste desafio com o mesmo leite após 2 semanas de consumo diário do leite A2. Entretanto, na análise diária de comparação dos sintomas, não houve adaptação no consumo do leite A2, assim como, outros sintomas não tiveram diferença significativa.
Meng et al., 2023	Comparar os sinais e sintomas de tolerância gastrointestinal entre crianças de 12 a 36 meses que consumiam leite de crescimento contendo apenas β-caseína A2 e aquelas que consumiam leite convencional contendo β-caseína A1 e A2.	Estudo clínico randomizado, controlado e aberto. Crianças pequenas e saudáveis com idades entre 12 aos 36 meses foram recrutadas e randomizadas em uma proporção de 1:1:1. A intervenção consistiu no consumo de 300 mL por dia (duas porções, 150 mL cada) durante o período de 14 dias de um dos leites de crescimento A2 disponíveis comercialmente (leite de crescimento A2 grupo A e leite de crescimento A2 grupo B) ou continuar o regime alimentar atual de leite convencional.	O leite de crescimento contendo apenas β-caseína A2 foi bem tolerado e associado a diminuição de constipação relatada pelos pais das crianças. Nas crianças com distúrbios gastrointestinais leves, o leite de crescimento A2 melhorou o conforto digestivo geral e os sintomas gastrointestinais dentro de uma semana da intervenção.
Milan et al., 2020	Investigar se os sintomas digestivos experimentados após a ingestão do leite por indivíduos intolerantes a laticínios foram melhorados pela ausência de β-caseína A1 ou lactose no leite. O segundo objetivo foi caracterizar os sintomas de intolerância a laticínios em indivíduos autodeclarados intolerantes a laticínios, com ou sem má absorção de lactose.	Ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo cego. Foram recrutadas mulheres com idades entre 20 aos 30 anos e com tolerância variável a laticínios. Inicialmente, as participantes realizaram um teste desafio para avaliar a tolerância à lactose consumindo 50g de lactose com água. Em seguida, foram fornecidas para o consumo 750 mL de leite: convencional (contendo β-caseína A1 e A2 e lactose), ou de leite A2 (contendo exclusivamente β-caseína A2) ou de leite convencional sem lactose (contendo β-caseína A1 e A2 sem lactose) durante 3 visitas.	As participantes que foram classificadas como intolerantes autorrelatada e intolerantes diagnosticada, sendo identificadas utilizando o teste desafio de lactose, apresentaram alguns sintomas reduzidos, como náusea e urgência fecal, após o consumo do leite A2.

Ramakrishnan et al., 2020	Determinar se a digestão de lactose e a tolerância gastrointestinal foram afetadas por quatro tipos diferentes de leite dentro de 6 horas após a ingestão.	Ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo cego. Foram recrutados indivíduos com idades entre 18 e 65 anos e com histórico de intolerância à lactose percebida. A intervenção consistiu no consumo de quatro tipos de leite (leite contendo apenas β-caseína A2, leite Jersey, leite convencional e leite sem lactose) após jejum noturno durante 4 visitas e com 6 dias de intervalo entre duas visitas consecutivas.	O consumo de leite contendo apenas β-caseína A2 associou-se a uma menor ocorrência de dor abdominal, em pessoas com má digestão de lactose.
Sheng et al., 2019	Comparar os efeitos do consumo de 5 dias de leite convencional (contendo β-caseína A1 e A2) versus leite contendo apenas β-caseína A2 em sintomas gastrointestinais, inflamação intestinal e comportamento cognitivo em pré-escolares saudáveis com intolerância ao leite de leve a moderada.	Ensaio clínico multicêntrico, duplo cego, randomizado, controlado, paralelo e cruzado. Foram recrutadas crianças de 5 a 6 anos e que relataram desconforto leve a moderado ao consumir leite. A intervenção consistiu no consumo 150 mL de leite contendo β-caseína A1 e A2 ou leite contendo apenas β-caseína A2, 2 vezes ao dia após uma refeição e durante 5 dias, tendo um período de washout de 9 dias entre as fases.	As crianças que consumiram leite contendo apenas β-caseína A2 tiveram menor frequência de sintomas gastrointestinais, assim como, a redução da frequência das fezes e melhoria na consistência das fezes. Além disso, as crianças que consumiram o leite contendo apenas β-caseína A2 não apresentaram nenhuma alteração estatisticamente significativa em relação a BCM-7 (marcador de inflamação).
He et al., 2017	Comparar os efeitos do consumo de leite contendo β-caseína ou leite convencional contendo A1 e A2 β-caseína na intolerância aguda autorreferida à lactose e desconforto gastrointestinal ocorrendo dentro de algumas horas após o consumo do leite.	Ensaio clínico randomizado, cruzado, controlado paralelo e duplo cego. Foi realizado com homens e mulheres com idades entre 20 aos 50 anos e que tinham intolerância à lactose autorrelatada e desconforto digestivo após consumir leite tradicional. A intervenção consistiu após um período de 3 dias de eliminação de laticínios, os participantes passaram por um jejum de 12 horas e depois consumiram 300 mL de leite contendo β-caseína A1 e A2 (leite convencional) ou somente β-caseína A2.	O consumo do leite contendo β-caseína A2 diminuiu significativamente os sintomas gastrointestinais agudos da intolerância à lactose, como dor e inchaço abdominal, flatulência e constância das fezes.
Jianqin et al., 2016	Comparar os efeitos do leite contendo apenas o tipo A2 β-caseína com o leite contendo o tipo A1 β-caseína em termos de função gastrointestinal.	Ensaio clínico duplo cego, randomizado, controlado, cruzado. Foram recrutados indivíduos que após um período de 2 semanas foram instruídos a consumirem 250 mL de leite contendo apenas o tipo A2 β-caseína ou o leite contendo os tipos A1 e A2 β-caseína após 2 refeições por dia durante 14 dias.	O consumo de leite contendo apenas β-caseína A2 não agravou os sintomas relacionados a intolerância à lactose. Além disso, houve uma melhora em relação a inflamação intestinal em alguns participantes no consumo do leite com β-caseína A2.
Ho et al., 2014	Avaliar as diferenças nos efeitos gastrointestinais em uma população adulta entre leite contendo beta-caseína A1 versus A2.	Ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo cego. Foram recrutados homens e mulheres que após passarem por 2 semanas de eliminação de laticínios, consumiram por 2 semanas 750 mL por dia de leite com β-caseína A1 ou A2. Após isto, passaram por mais um período 2 semanas de eliminação de laticínios para depois consumirem por 2 semanas o leite alternativo do tipo A1 ou A2.	As mulheres que consumiram o leite com β-caseína A2 tiveram respostas gastrointestinais positivas relacionadas a intolerância à lactose, como a melhoria da consistência das fezes, assim como uma diminuição do atraso no tempo do trânsito gastrointestinal, da dor abdominal e dos fatores pró-inflamatórios.

Tabela 1: Ensaios clínicos sobre os efeitos do consumo do leite A2

De acordo com as investigações apontadas na Tabela 1, os resultados dos estudos demonstram os efeitos benéficos do consumo do leite A2 em relação à diminuição dos sintomas de desconforto digestivo ocasionados pela intolerância à lactose (Choi et al., 2024; Ramakrishnan et al., 2024; Meng et al., 2023; Milan et al., 2020; Ramakrishnan et al., 2020; Sheng et al., 2019; He et al., 2017; Jianqin et al., 2016; Ho et al., 2014). A associação positiva entre os sintomas gastrointestinais e o consumo da β-caseína A2, também pode ser observada nos resultados obtidos em estudos *in vivo*, como por exemplo, o dos autores Barnett, McNabb, Roy, Woodford e Clarke (2014). Neste estudo, os autores compararam os efeitos gastrointestinais de dietas a base de leites contendo β-caseínas A1 e A2 em ratos machos Wistar por 26 ou 48 horas. Os resultados deste trabalho revelaram que o consumo do leite com a β-caseína A1 possui efeitos diretos no tempo do trânsito intestinal, atrasando-o, em comparação ao leite com β-caseína A2 (Barnett et al., 2014).

Além disso, os achados descritos na Tabela 1 apontam para a relação entre o aumento dos sintomas gastrointestinais da intolerância à lactose com o aparecimento de inflamação intestinal (Choi et al., 2024; Sheng et al., 2019; Jianqin et al., 2016; Ho et al., 2014). Como pode ser explicado pelo estudo de Sheng et al., 2019, em que as crianças que consumiram o leite contendo β-caseína A2 demonstrou concentrações mais baixas de BCM-7. Tal mecanismo também é visto em outros estudos *in vivo*, os quais mostram que o consumo do leite com β-caseína A1 contribuiu para uma resposta inflamatória no trato gastrointestinal de roedores devido ao aumento dos níveis de BCM-7 e consequentemente de histamina que é considerado um mediador de inflamação, enquanto que para o leite com β-caseína A2 houve uma redução da inflamação e o tempo de trânsito intestinal foi favorável devido a presença de BCM-9 (Haq, Kapila & Saliganti, 2014; Kuellenberg de Gaudry et al., 2022).

Portanto, é importante destacar que o consumo do leite contendo β-caseína A2 foi associado à melhora dos sintomas gastrointestinais, como dor e inchaço abdominal, flatulência, borborigmos, urgência fecal e constipação, tanto em adultos quanto em crianças (Choi et al., 2024; Ramakrishnan et al., 2024; Meng et al., 2023; Milan et al., 2020; Ramakrishnan et al., 2020; Sheng et al., 2019; He et al., 2017; Jianqin et al., 2016; Ho et al., 2014). Entretanto, o trabalho dos autores Crowley, Williams, Roberts, Dunstan e Jones (2013) que comparou o consumo do leite de vaca contendo β-caseína A1 com o que continha β-caseína A2 em crianças de 21 meses a 12 anos com sintomas de constipação funcional crônica e com histórico de intolerância a lactose, revelou resultados divergentes com os apresentados nesta pesquisa. Este estudo não mostrou diferença na resolução da constipação e dos sintomas gastrointestinais entre aquelas que consumiam os dois tipos de leite (Crowley et al., 2013). Demonstrando assim, as diferentes possibilidades dos efeitos do leite A2 no trato gastrointestinal humano.

CONCLUSÃO

O presente estudo revisou as evidências disponíveis na literatura sobre os efeitos do consumo do leite A2 na intolerância à lactose. Os ensaios clínicos analisados sugerem que o consumo do leite A2 pode reduzir os sintomas de desconforto gastrointestinal, como dor e inchaço abdominal, flatulência, borborigmos, urgência fecal e constipação, quando comparado aos indivíduos com sensibilidade ao leite contendo β-caseína A1. Dessa forma, o leite composto por somente a β-caseína A2 se apresenta como uma alternativa tolerável para os indivíduos com os sintomas da intolerância à lactose.

Contudo, os resultados ainda não são conclusivos o suficiente para recomendar amplamente o leite A2 como substituto para pessoas com intolerância à lactose. Assim, há necessidade de mais estudos clínicos para consolidar o conhecimento sobre seus benefícios, incluindo investigações com amostras populacionais maiores, em diferentes faixas etárias e contextos genéticos. Além disso, novas pesquisas podem contribuir para o reconhecimento científico dos achados, ampliando sua incorporação para as diretrizes nutricionais, políticas públicas de saúde e impulsionando uma maior visibilidade no mercado.

REFERÊNCIAS

- Barnett, M. P., McNabb, W. C., Roy, N.C., Woodford, K.B., & Clarke, A. J. (2014). Dietary A1 β-casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β-casein in Wistar rats. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(6), 720-727. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.898260>.
- Brooke-Taylor, S., Dwyer, K., Woodford, K., & Kost, N. (2017). Sistematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2 β-Casein. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(5), 739-748. <https://doi.org/10.3945/an.116.013953>.
- Cieślińska, A., Fiedorowicz, E., Rozmus, D., Sienkiewicz-Szlapka, E., Jarmołowska, B., & Kamiński, S. (2022). Does a Little Difference Make a Big Difference? Bovine β-Casein A1 and A2 Variants and Human Health—An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15637. <https://doi.org/10.3390/ijms232415637>
- Choi, Y., Kim, N., Song, C. H., Kim, S., & Lee, D. H. (2024). The Effect of A2 Milk on Gastrointestinal Symptoms in Comparison to A1/A2 Milk: A Single-center, Randomized, Double-blind, Cross-over Study. *Journal of cancer prevention*, 29(2), 45-53. <https://doi.org/10.15430/JCP.24.007>.
- Crowley, E. T., Williams, L. T., Roberts, T. K., Dunstan, R. H., & Jones, P. D. (2013). Does Milk Cause Constipation? A Crossover Dietary Trial. *Nutrients*, 5(1), 253-266. <https://doi.org/10.3390/nu5010253>.
- Doval, J. P. & Arteaga, J. C. Z. (2021). Structure, Properties and genetic of milk caseins: a review. *CES Medicina Veterinária e Pecuária*, 16(3), 62-95. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.5231>.
- Edwards, T. S., Dawson, K. L., Keenan, J. I., & Day, A. S. (2021). A simple method to generate β-casomorphin-7 by *in vitro* digestion of casein from bovine milk. *Journal of functional foods*, 85, 104631. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104631>.

FairFood. (2024). Certificação ligada às demandas do mercado. <https://fairfood.com.br/leitea2certificado/>.

Fernández-Rico, S., Mondragón, A. D. C., López-Santamarina, A., Cardelle-Ibarra, I. S., Capeda, A., & Miranda, J. M. (2022). A2 Milk: New Perspectives for Food Technology and Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(6), 2387. <https://doi.org/10.3390/foods11162387>.

Foroutan, A., Guo, A. C., Vazquez-Fresno, R., Lipfert, M., Zheng, J., Badran, Z., Budinski, Z., Mandal, R., Ametaj, B. N. & Wishart, D. S. (2019). Chemical composition of commercial cow's milk. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(17), 4897-4914. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00204>.

Haq, M. R. U., Kapila, R., & Saliganti, V. (2014). Consumption of β -casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway. *Journal of functional foods*, 8, 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.03.018>.

He, M., Sun, J., Jiang, Z. Q., & Yang, Y. X. (2017). Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutrition journal*, 16(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>.

Ho, S., Woodford, K., Kukuljan, S., & Pal, S. (2014). Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *European journal of clinical nutrition*, 68(9), 994-1000. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.127>.

Instrução Normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011. (2011). Regulamento Técnico de Produção, Identidade e Qualidade do Leite tipo A, o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Cru Refrigerado, o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leite Pasteurizado e o Regulamento Técnico da Coleta do Leite Cru Refrigerado e seu Transporte a Granel. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. <https://wp.ufpel.edu.br/inspleite/files/2018/06/IN62.pdf>.

Jianqin, S., Leiming, X., Lu, X., Yelland, G.W., Ni, J., & Clarke, A. J. (2016). 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 cow's milk. *Nutrition journal*, 15, 35. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0147-z>.

Kamiński, S., Ciecielska, A., & Kostyra, E. (2007). Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *Journal of applied genetics*, 48(3), 189-198. <https://doi.org/10.1007/BF03195213>.

Kay, S. S., Delgado, S., Mittal, J., Eshraghi, R. S., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2021). Beneficial Effects of Milk Having A2 β -Casein Protein: Myth or Reality?. *The Journal of nutrition*, 151(5), 1061–1072. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa454>.

Kuellenberg de Gaudry, D., Lohner, S., Bischoff, K., Schmucker, C., Hoerlein, S., Roeger, C., Schwingshackl, L. & Meerpohl, J.J. (2022). A1 and A2 beta-casein on health-related outcomes: a scoping review of animal studies. *European journal of nutrition*, 61(6), 1-21. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02551-x>.

Meng, Y., Zhou, Y., Li, H., Chen, Y., Dominik, G., Dong, J., Tang, Y., Saavedra, J.M. & Liu, J. (2023). Effectiveness of Growing-Up Milk Containing Only A2 β -Casein on Digestive Comfort in Toddlers: A Randomized Controlled Trial in China. *Nutrients*, 15(6), 1313. <https://doi.org/10.3390/nu15061313>.

Milan, A.M., Shrestha, A., Karlström, H.J., Martinsson, J.A., Nilsson, N.J., Perry, J.K., Day, L., Barnett, M. P. G., & Cameron-Smith, D. (2020) Comparison of the impact of bovine milk β -casein variants on digestive comfort in females self-reporting dairy intolerance: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 111(1), 149-160. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz279>.

Muniz, L. C., Madruga, S. W., & Araújo, C. L. (2013). Consumption of dairy products by adults and the elderly in the south of Brazil: a population-based study. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(12), 3515-3522. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001200008>.

Pal, S., Woodford, K., Kukuljan, S., & Ho, S. (2015). Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients*, 7(9), 7285-7297. <https://doi.org/10.3390/nu7095339>.

Pereira, P.C. (2014). Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, 30(6), 619–627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.10.011>.

Ramakrishnan, M., Mysore, Saiprasad, S., & Savaiano, D. A. (2024). Prolonged Consumption of A2 β -Casein Milk Reduces Symptoms Compared to A1 and A2 β -Casein Milk in Lactose Malabsorbers: A Two-Week Adaptation Study. *Nutrients*, 16(12), 1963. <https://doi.org/10.3390/nu16121963>.

Ramakrishnan, M., Eaton, T. K., Sermet, O. M., & Savaiano, D. A. (2020). Milk Containing A2 β -Casein ONLY, as a Single Meal, Causes Fewer Symptoms of Lactose Intolerance than Milk Containing A1 and A2 β -Caseins in Subjects with Lactose Malabsorption and Intolerance: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. *Nutrients*, 12(12), 3855. <https://doi.org/10.3390/nu12123855>.

Robinson, S. R., Greenway, F. L., Deth, R. C., & Fayet-Moore, F. (2025). Effects of Different Cow-Milk Beta-Caseins on the Gut-Brain Axis: A Narrative Review of Preclinical, Animal, and Human Studies. *Nutrition reviews*, 83(3), e1259–e1269. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae099>

Sheng, X., Li, Z., Ni, J., & Yelland, G. (2019). Effects of Conventional Milk Versus Milk Containing Only A2 β -Casein on Digestion in Chinese Children: A Randomized Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 69(3), 375-382. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002437>.

Ul Haq, M. R., Kapila, R., & Kapila, S. (2015). Release of β -casomorphin-7/5 during simulated gastrointestinal digestion of milk β -casein variants from Indian crossbred cattle (Karan Fries). *Food chemistry*, 168, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.024>.