

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CAMPUS LAGOA DO SINO  
CCN – CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA  
ENGENHARIA DE ALIMENTOS

Krízia Emanuelle dos Santos Ferreira

Rafaela Ribeiro Moura

**LEITE A2A2: UMA ANÁLISE ABRANGENTE SOBRE SEU SURGIMENTO,  
PROPRIEDADES, MERCADO E EVOLUÇÃO CIENTÍFICA ATRAVÉS DA  
ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA**

BURI

2024

Krízia Emanuelle dos Santos Ferreira

Rafaela Ribeiro Moura

**LEITE A2A2: UMA ANÁLISE ABRANGENTE SOBRE SEU SURGIMENTO,  
PROPRIEDADES, MERCADO E EVOLUÇÃO CIENTÍFICA ATRAVÉS DA  
ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para a obtenção do grau  
de Bacharel em Engenharia de Alimentos pela  
Universidade Federal de São Carlos.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thaís Jordânia Silva

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Isabelle Cristina  
Oliveira Neves

BURI

2024

Ferreira, Krízia Emanuelle dos Santos

Leite A2A2: Uma análise abrangente sobre seu surgimento, propriedades, mercado e evolução científica através da análise bibliométrica / Krízia Emanuelle dos Santos Ferreira, Rafaela Ribeiro Moura -- 2024. 72f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos, campus Lagoa do Sino, Buri

Orientador (a): Thaís Jordânia Silva

Banca Examinadora: Isabelle Cristina Oliveira Neves,

Wanessa Oliveira Ribeiro

Bibliografia

1. Leite A2A2. 2. Revisão bibliográfica. 3. Avanço científico. I. Ferreira, Krízia Emanuelle dos Santos. II. Moura, Rafaela Ribeiro. III. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Lissandra Pinhatelli de Britto - CRB/8 7539

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**KRÍZIA EMANUELLE DOS SANTOS FERREIRA**  
**RAFAELA RIBEIRO MOURA**

LEITE A2A2: UMA ANÁLISE ABRANGENTE SOBRE SEU SURGIMENTO,  
PROPRIEDADES, MERCADO E EVOLUÇÃO CIENTÍFICA ATRAVÉS DA  
ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para à obtenção do título  
de Bacharel em Engenharia de Alimentos pela  
Universidade Federal de São Carlos.

Aprovado em: 26/01/2024.

### BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



**THAIS JORDANIA SILVA**

Data: 30/01/2024 09:01:03-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Thaís Jordânia Silva (Orientadora)  
Universidade Federal de São Carlos – Campus Lagoa do Sino

Documento assinado digitalmente



**ISABELLE CRISTINA OLIVEIRA NEVES**

Data: 26/01/2024 18:29:18-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Isabelle Cristina Oliveira Neves  
Universidade Federal de São Carlos – Campus Lagoa do Sino

Documento assinado digitalmente



**WANESSA OLIVEIRA RIBEIRO**

Data: 26/01/2024 21:44:29-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Profa. Dra. Wanessa Oliveira Ribeiro  
Universidade Federal de São Carlos – Campus Lagoa do Sino

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expressamos nossa gratidão a Deus e Nossa Senhora Aparecida por conceder-nos saúde, força e determinação para alcançar esta etapa importante de nossas vidas, nos permitindo ultrapassar todos os obstáculos encontrados durante a trajetória acadêmica.

Agradecemos a todos nossos familiares, especialmente aos nossos pais, por todo suporte material e emocional, acreditando sempre em nossos sonhos e compreendendo nossa ausência enquanto nos dedicamos aos deveres da graduação.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Thaís Jordânia Silva, nossa orientadora, e à Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabelle Cristina Oliveira Neves, nossa coorientadora, expressamos nossa gratidão pela valiosa oportunidade de aprendizado e desenvolvimento profissional. Agradecemos pela disposição em guiar nosso aprendizado e pelo auxílio nos desafios enfrentados, bem como por compartilhar conosco seus conhecimentos enriquecedores e extracurriculares.

Estendemos nossos agradecimentos à Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabelle Cristina Oliveira Neves e à Prof.<sup>a</sup> Dra. Wanessa Oliveira Ribeiro por aceitarem a participar como membros da banca avaliadora e poderem contribuir com essa etapa fundamental da conclusão de curso.

Aos amigos e colegas por compartilharem conosco momentos de aprendizados, conquistas, e por todo companheirismo e apoio durante o percurso.

À Universidade Federal de São Carlos, nossa gratidão pela oportunidade de formação profissional, desde o espaço físico, materiais e colaboradores que foram essenciais para o desenvolvimento acadêmico.

A todas as pessoas que convivemos ao longo desses anos, que não mediram esforços para nos auxiliar e incentivar, que certamente impactaram nossa formação acadêmica. Na qual, direta ou indiretamente participaram dessa jornada, enriquecendo nosso processo de aprendizagem, e que contribuíram de forma significativa para a realização deste trabalho.

“Algumas pessoas querem que algo aconteça, outras desejam que aconteça, outras fazem acontecer”.

Michael Jordan

## RESUMO

A ingestão de leite desde a infância é destacada como parte fundamental da alimentação diária dos seres humanos, ocupando o primeiro lugar como o alimento mais consumido do mundo. Considerada uma matéria-prima de grande importância nutricional e econômica, o consumo de leite promove segurança alimentar, além de ser uma forte fonte de renda para diversos produtores rurais. Atualmente, tem-se comentado sobre os principais impactos na saúde humana associados ao consumo de leite bovino contendo a variante A1 da  $\beta$ -caseína. A diferenciação entre  $\beta$ -caseína A1 e A2, marcada pelo aminoácido na posição 67 (histidina na A1 e prolina na A2), resulta em produtos distintos: "leite A1" com homozigose e heterozigose, e "leite A2" exclusivamente pela homozigose. A metabolização da variante A1 sintetiza a  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7) que afeta a motilidade gastrointestinal, como também a liberação das secreções gástrica e pancreática. Em contrapartida, a  $\beta$ -caseína A2, com a prolina na posição 67, impede ou minimiza a liberação do opioide BCM-7, resultando no peptídeo alternativo  $\beta$ -casomorfina-9. A hipótese de que a variante A1 pode gerar efeitos adversos na saúde, relacionada à produção do BCM-7 durante a digestão, levanta preocupações sobre distúrbios gastrointestinais, ações pró-inflamatórias e entre outras. O objetivo do trabalho é apresentar uma revisão sistemática de literatura sobre o leite, abordando principalmente a variante A2 e seus produtos. Assim como avaliar e discutir a frequência e comportamento das produções científicas utilizando a base de dados *Web of Science*, proporcionando uma visão do estado atual da pesquisa, identificando instituições, pesquisadores e tendências. Este estudo mapeou artigos publicados anualmente, as direções predominantes no conteúdo temático, as citações frequentemente empregadas e os países proeminentes. Os resultados destacam a urgência de empregar esforços para compreender plenamente as possíveis ramificações deste produto inovador tanto para a saúde humana quanto para o mercado lácteo em geral.

Palavras-chave:  $\beta$ -caseína A2, Peptídeo opioide, Análise bibliométrica, Leite A2A2.

## ABSTRACT

The ingestion of milk since childhood is emphasized as a fundamental part of human daily diet, occupying the first place as the most consumed food in the world. Considered a raw material of great nutritional and economic importance, milk consumption promotes food security and serves as a significant source of income for various rural producers. Currently, there has been discussion about the main impacts on human health associated with the consumption of bovine milk containing the A1 variant of  $\beta$ -casein. The differentiation between A1 and A2  $\beta$ -casein, marked by the amino acid at position 67 (histidine in A1 and proline in A2), results in distinct products: "A1 milk" with homozygosity and heterozygosity, and "A2 milk" exclusively with homozygosity. The metabolism of the A1 variant synthesizes  $\beta$ -casomorphin-7 (BCM-7), affecting gastrointestinal motility as well as gastric and pancreatic secretions. In contrast, A2  $\beta$ -casein, with proline at position 67, prevents or minimizes the release of the opioid BCM-7, resulting in the alternative peptide  $\beta$ -casomorphin-9. The hypothesis that the A1 variant may have adverse effects on health, related to the production of BCM-7 during digestion, raises concerns about heart diseases, diabetes, neurological disorders, among others. The interest in the A2 variant and its products has sparked significant debates and research, reflected in a comprehensive bibliographic analysis. Using the Web of Science database, this study provides an overview of the current state of research, identifying institutions, researchers, and trends. This research mapped articles published annually, the predominant directions in thematic content, frequently used citations, and prominent countries. The results highlight the urgency of making efforts to fully understand the possible ramifications of this innovative product for both human health and the dairy market in general.

Keywords:  $\beta$ -casein A2, Opioid peptide, Bibliometric analysis, A2A2 milk.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>10</b>
3.1. Histórico do setor lácteo no Brasil .....	10
3.2. Produção e consumo de leite e derivados.....	13
3.3. Definição de leite .....	16
3.4. Composição do Leite.....	16
3.4.1. Água.....	17
3.4.2. Lactose .....	18
3.4.3. Proteínas.....	18
3.4.4. Lipídios .....	22
3.4.5. Vitaminas .....	24
3.4.6. Sais Minerais.....	24
<b>4. Leite A2A2.....</b>	<b>24</b>
4.1. Histórico genético .....	24
4.2. Efeitos associados à BCM-7 .....	28
4.3. Efeitos gastrointestinais: intolerância à lactose e alergia a proteínas do leite.....	29
4.4. Propriedades físico-químicas e tecnológicas do leite A2A2.....	30
4.4.1. Propriedades organolépticas .....	31
4.4.2. Propriedades de coagulação, formação de gel e emulsificação .....	31
4.5. Beneficiamento do leite A2A2.....	32
4.6. Mercado e comercialização do leite A2A2 .....	34
4.7. Derivados de leite A2A2 .....	41
4.8. Legislação do leite A2A2.....	44
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
6.1. Avanço no número de publicações.....	47
6.2. Análise bibliométrica .....	50
6.3. Estudos com maior número de citações .....	55
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A prática de consumir leite acompanha os seres humanos desde a infância, iniciando como parte da dieta materna e mais tarde, como um componente da alimentação diária. Além da presença significativa de água, contém proteínas, lipídios, carboidratos, enzimas, minerais e vitaminas. Esse cenário justifica a escolha frequente do leite e seus derivados por consumidores que buscam complementar sua dieta com nutrientes benéficos. No entanto, é importante ressaltar que a composição pode variar de acordo com diversos fatores, como a espécie, raça, estágio de lactação, idade, influências ambientais, fisiológicas, patológicas, nutricionais, entre outros (Milani, 2011; Muniz *et al.*, 2013).

A produção leiteira no Brasil, alcançou cerca de 35,30 bilhões de litros em 2021, estando amplamente distribuída por todo o país, se destacando nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com ênfase em estados como Minas Gerais, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Pesquisas realizadas em 2023, indicaram um aumento de 3,6% na produção e 3% no consumo, refletindo sinais de recuperação econômica e dos impactos ocasionados pela pandemia, contrastando com o cenário de 2022, cuja produção apresentou uma queda de 5% em relação ao ano anterior, atingindo 23,7 milhões de toneladas (Embrapa, 2023). Dentro desse contexto, estima-se que a produção do leite A2A2 corresponda a 20% do total produzido no Brasil (Fairfood, 2023).

Recentemente, houve um crescente interesse em produtos lácteos, com ênfase nas discussões sobre os potenciais impactos na saúde humana relacionados à variante A1 da  $\beta$ -caseína. A  $\beta$ -caseína A1 e a  $\beta$ -caseína A2 se distinguem devido a um aminoácido diferente na posição 67 da cadeia peptídica, sendo histidina (His-67) na variante A1 e prolina (Pro-67) na variante A2. O "leite A1" pode apresentar homozigose (A1A1) e heterozigose (A1A2), enquanto o "leite A2" é formado exclusivamente pela homozigose (A2A2) (Oliveira, 2022).

A hipótese de que a variante A1 pode ter implicações adversas na saúde dos consumidores foi proposta nos primeiros anos deste século. Essa teoria sugere que a digestão do leite de vaca contendo a variante A1 pode resultar na produção do peptídeo opioide  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7) associado a potenciais riscos, como distúrbios gastrointestinais, ações pró-inflamatórias e entre outros (Sodhi *et al.*, 2022; Kaminski *et al.*, 2007). Em contraste, na presença do aminoácido prolina na  $\beta$ -caseína A2, a liberação do BCM-7 é impedida ou ocorre em quantidades mínimas, resultando no peptídeo alternativo  $\beta$ -casomorfina-9 (BCM-9) (Corbucci & Sader, 2017; Jinsmaa; Yoshikawa, 1999).

Os possíveis efeitos negativos da variante A1 da caseína em humanos têm sido amplamente discutidos, despertando interesse não só nas instituições responsáveis pela segurança alimentar, mas também nas indústrias pecuária e leiteira. No entanto, a literatura científica ainda apresenta diversos estudos em andamento quanto às conclusões sobre esses efeitos e recomendações de consumo (Swinburn, 2004).

Neste âmbito, foi conduzida uma análise bibliométrica através da base de dados *Web of Science* para avaliar o estado atual da pesquisa no campo de leite com a variante  $\beta$ -caseína A2. A bibliometria, uma ferramenta estatística, foi empregada para extrair dados significativos da literatura, identificando instituições, autores e outras fontes relevantes (Hayashi, 2013). O uso de indicadores bibliométricos permite mensurar as contribuições de diversos agentes, como pesquisadores e países, permitindo observar os consideráveis investimentos nessa área.

## 1. OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão sistemática de literatura sobre o leite, abordando principalmente as características distintas entre o leite A1 e A2A2, assim como seus derivados. O estudo também buscou avaliar e discutir a frequência e comportamento das produções científicas relacionadas ao tema, por meio de uma análise bibliométrica utilizando a base de dados *Web of Science* e o *software VOSviewer*. Essa abordagem permitiu aprimorar os dados coletados e orientar futuras pesquisas.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Histórico do setor lácteo no Brasil

Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura, o leite ocupa o primeiro lugar do *ranking* dos alimentos mais consumidos no mundo, representando cerca de 116 Kg *per capita* ao ano. Alguns fatos históricos são necessários para compreender a potência da pecuária leiteira no Brasil, foi em 1532 o ponto de partida dessa evolução, quando Martim Afonso de Souza juntamente de sua esposa, Ana Pimentel, desembarcaram os primeiros 32 bovinos europeus (Alves *et al.*, 2017; Embrapa, 2019).

Porém, foi após 300 anos da chegada dos primeiros bovinos que a pecuária leiteira se fortaleceu, em decorrência do declínio da cultura do café e do aproveitamento do cenário político para a modernização das fazendas. Com a abolição da escravidão, em 1888, a pecuária se desenvolveu de Norte a Sul do Brasil e, em 1950, houve evoluções tecnológicas de grande

valia para o setor, como a pasteurização, condições sanitárias de ordenha e produção de derivados lácteos (Alves *et al.*, 2017).

O primeiro marco de organização da produção leiteira foi em 1952, quando aprovado o Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA) que exige parâmetros de qualidade para o leite, como a obrigatoriedade do tratamento térmico e a devida inspeção acompanhada do selo de Serviço de Inspeção Federal (SIF), pelo decreto nº 30.691 de 29 de março de 1952 (DIPOA). Esse decreto introduziu três classificações para o leite (tipo A, B e C) de acordo com condições como a higiene e tempo de resfriamento após a ordenha; tempo entre a ordenha e o processamento; e contagem de bactérias antes e depois da pasteurização (Alves *et al.*, 2017; Brasil, 1952; Lima *et al.*, 2020).

O leite tipo B e C, não estão presentes na comercialização atualmente, mas eram classificados de acordo com a legislação. O leite tipo B era produzido em estábulo leiteiro com ordenha mecânica e transportado para usinas de beneficiamento para aplicar a pasteurização, podendo ser armazenado sob refrigeração até 48 horas antes do processo. Além disso, os padrões microbiológicos deveriam apresentar contagem padrão em placas no máximo  $4 \times 10^4$  UFC/mL. E o leite tipo C era extraído de diferentes propriedades, com ordenha mecânica ou manual, transportado (sem exigência de refrigeração) a fim de realizar a pasteurização. Apresentava menor controle de produção e conseqüentemente, maior contagem de microrganismos, entretanto, o limite permitido de contagem padrão em placas era de  $1,0 \times 10^5$  UFC/mL (Koblitz, 2014; Timm; Oliveira, 2002; Brasil, 1952).

Em 1996, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) em conjunto com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) integraram parcerias entre produtores, indústrias e órgãos de pesquisa, fazendo com que o Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA) implementasse o Programa Nacional de Melhoria da Qualidade do Leite (PNQL). Foi a partir da Portaria nº 56 de 1999 (MAPA) que critérios foram estabelecidos para regulamentar e orientar os produtores quanto a qualidade da matéria-prima, fortalecendo o setor lácteo no país, como a exigência do transporte a granel refrigerado, análises físico-químicas e cadastramento dos produtores no SIF (Brasil, 1999; Lima, 2020).

A partir do ano 2000, a população brasileira começou a apresentar uma modificação no seu estilo de vida, conseqüentemente mudando também seus hábitos alimentares. Com isso, a indústria láctea evoluiu a fim de buscar modelos de alimentação rápida, prática, versátil, nutritiva e saudável (Vilela, 2023). Devido a isso, as legislações tiveram que se aprimorar e assim surgiu a Instrução Normativa nº 51 de 18 de setembro de 2002 (MAPA), que caracteriza o RTIQ do leite tipo A, B e C, leite pasteurizado, leite cru refrigerado e seu transporte a granel.

Após 9 anos, foi substituída pela Instrução Normativa nº 62 de 29 de dezembro de 2011 (MAPA), que adota a identificação apenas de leite tipo A e leite cru refrigerado (Brasil, 2002; Brasil, 2011).

O leite tipo A é caracterizado atualmente como o de melhor qualidade, pois é extraído mecanicamente e possui menor contagem de microrganismos, sendo processado e envasado em granja leiteira. Ele deve seguir alguns critérios dispostos no Regulamento Técnico de Produção, Identidade e Qualidade (RTIQ), como temperatura de armazenamento (5°C), limite microbiológico para contagem padrão em placas de *Enterobacteriaceae* em < 1 UFC/mL e  $5,0 \times 10^2$  UFC/mL (Brasil, 2018).

Os regulamentos técnicos estão em constante evolução e atualização, a fim de fixar os critérios de identidade e qualidade do leite conforme novas demandas. A Instrução Normativa nº 76 de 26 de novembro de 2018 envolve os parâmetros de qualidade exigidos para o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. Já a Instrução Normativa nº 77 de 26 de novembro de 2018 estabelece os parâmetros e orientações que devem ser seguidas para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru em estabelecimentos registrados no SIF (Brasil, 2018). Recentemente, o setor lácteo recebeu novas atualizações previstas na Instrução Normativa nº 55 de 30 de setembro de 2020 quanto aos limites microbiológicos permitidos para determinadas diretrizes, a fim de elevar e garantir a qualidade final da matéria-prima (Brasil, 2020).

Comercialmente, encontramos leite pasteurizado e leite longa vida ou UHT (*ultra high temperature*) para consumir e ambos são submetidos a processos térmicos. Na pasteurização, o líquido é aquecido a temperaturas de 75 °C de 15 a 20 segundos (rápida) ou de 62 a 68 °C durante 30 minutos (lenta), envasado em embalagens de barriga mole ou garrafa PET, obtendo vida útil de até 5 dias em armazenamento sob refrigeração. Em contrapartida, na esterilização comercial o leite é aquecido a 135-150 °C durante 2 a 4 segundos, com envase asséptico em embalagens cartonadas multicamadas ou garrafas PET, promovendo uma vida de prateleira de até 180 dias (Pereira, 2022; Koblitz, 2014).

Além disso, são encontrados nas gôndolas de supermercados, leites modificados de sua matriz original, como por exemplo o leite zero lactose, enriquecido com fibras, enriquecido com cálcio, enriquecido com proteínas, aromatizados e leite em pó. É importante destacar que além do leite, todos os produtos lácteos apresentam legislação específica para regulamentação e segurança do consumidor, sendo que estes podem ser encontrados no sistema do MAPA (Pereira, 2022).

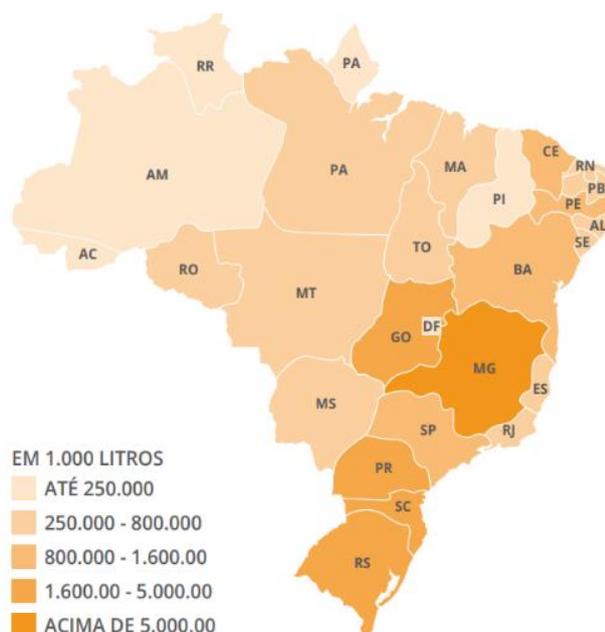
## 2.2. Produção e consumo de leite e derivados

O leite está entre os produtos mais comercializados no mundo e é considerado uma das *commodities* agropecuárias mais importantes. Cerca de 10% da população mundial depende diretamente da produção leiteira, onde 1 bilhão de pessoas utilizam da cadeia produtiva do leite para sua subsistência e 600 milhões de pessoas vivem em 133 milhões de fazendas leiteiras ao redor do mundo (GDP, 2018; Siqueira, 2019).

Além da sua importância nutricional para a população, o leite também desempenha uma importância econômica, como meios de subsistência sustentáveis e fonte de renda para pequenos produtores familiares e comunidades agrícolas. A bovinocultura, juntamente com a produção leiteira, contempla os objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU), uma vez que aplica metodologias capazes de interferir no impacto social e econômico (Siqueira, 2019).

De acordo com os dados oferecidos pelo Centro de Inteligência do Leite da Embrapa Gado de Leite, o crescimento da produção de leite no Brasil oscila na faixa de 33,3 a 35,3 bilhões de litros/ano. Em 2021 a produção de leite foi de 35,30 bilhões de litros, difundida por todo o país, onde as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul se destacam, principalmente Minas Gerais, Goiás, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Figura 1) (Embrapa, 2023).

**Figura 1** – Distribuição da produção de leite no Brasil em 2021, por estado.

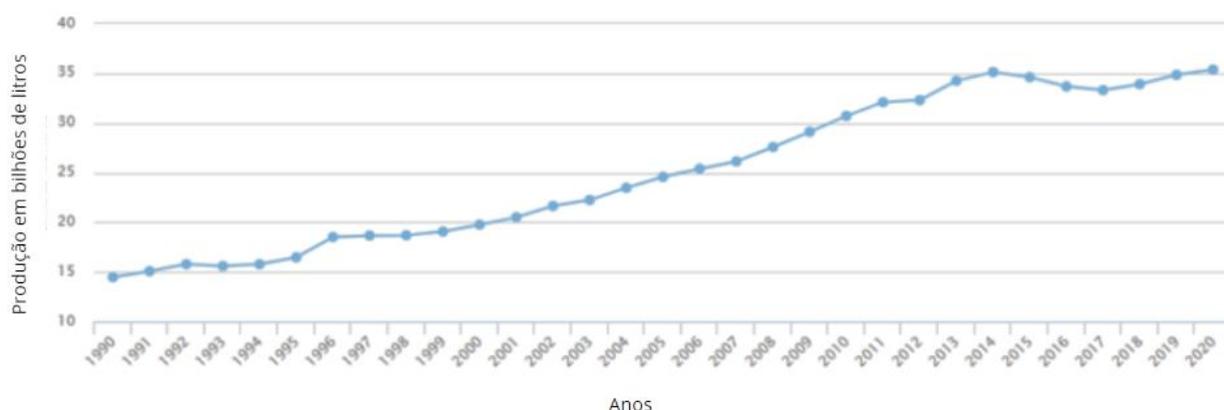


Fonte: Adaptado de Embrapa, 2023.

De acordo com as pesquisas referentes à produção de leite no Brasil, percebe-se que as 10 principais mesorregiões em produção de leite somaram 15,31 bilhões de litros em 2021. A mesorregião Noroeste Rio Grandense (RS) destaca-se com a maior produção, com 2,97 bilhões de litros de leite, aproximadamente 8,41% do leite brasileiro. Desse modo, torna-se vantajoso para os laticínios se instalarem próximos a essas regiões, favorecendo a captação de matéria-prima, reduzindo o custo com transporte e otimizando a logística (Embrapa, 2023).

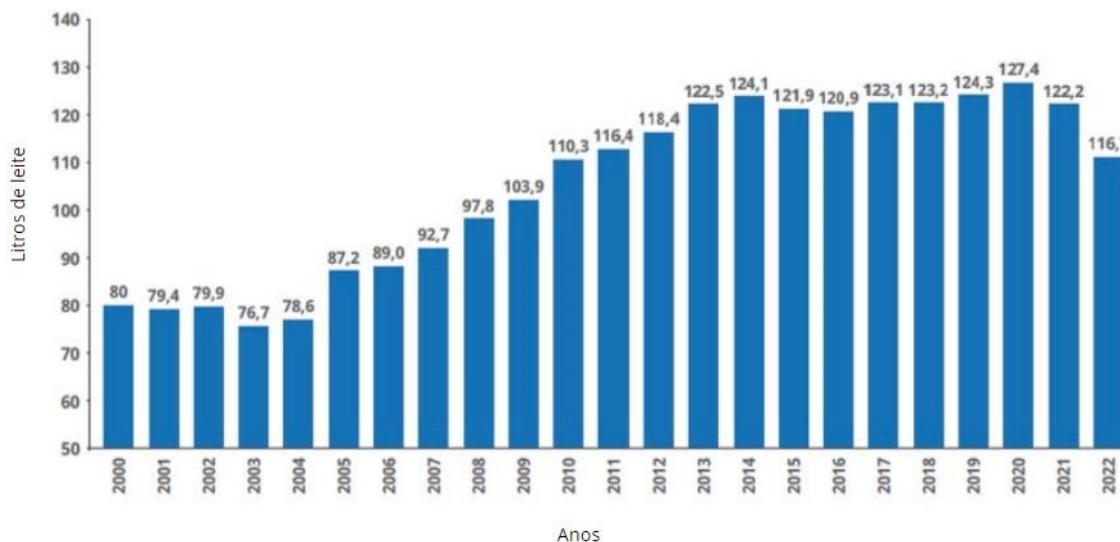
Avaliando dados da produção de leite no Brasil dos últimos 50 anos (Figura 2), pode-se observar um ótimo crescimento mesmo em cenários economicamente complexos, produzindo 34,8 bilhões de litros no setor formal (registrados e inspecionados) em 2019. Já em 2020, ultrapassou 2,1% quando comparado ao ano anterior, totalizando 35,5 bilhões de litros, registrando um marco histórico na produção de leite desde 1974, superando o ano de 2014, que atingiu 35,1 bilhões de litros produzidos (Chequer, 2022).

**Figura 2** – Produção de leite no Brasil ao longo dos anos.



Fonte: Chequer, 2022.

Em 2018, o MAPA disponibilizou algumas projeções de tendências referentes a produção de leite para os próximos anos, baseado em um crescimento de 2,1% ao ano podendo chegar a uma margem de até 3,3%, resultando em 48 bilhões de litros de leite produzidos em 2028 (Chequer, 2022). Pesquisas indicam que o consumo mundial de leite fluido por pessoa ao ano chega a cerca de 44,44 L (GDP, 2018). No Brasil, o consumo de leite tem variado entre 167 e 176 L por habitante/ano incluindo o setor informal (não inspecionado). Nos últimos anos, a cadeia láctea presenciou uma fraca demanda devido à alta da inflação. Esse fenômeno impactou diretamente a renda dos brasileiros e consequentemente o seu poder de compra, uma vez que o leite teve seu preço elevado em 45% nos últimos três anos, contribuindo para a redução do consumo em até 5 L de leite por pessoa, queda que pode ser observada na Figura 3.

**Figura 3** – Consumo de leite (litros/habitante) no mercado formal.

Fonte: Embrapa, 2023.

Além do leite fluido, os produtos lácteos mais consumidos mundialmente são iogurte, manteiga, queijos e leite em pó. Quanto ao perfil dos consumidores, a Embrapa em parceria com a Universidade Federal de Juiz de Fora, realizou pesquisas a fim de identificar parâmetros que caracterizam os consumidores de leite e derivados no Brasil, constatando que crianças e adolescentes lideram o *ranking* de consumo, assim como regiões de maior renda familiar. O consumo de leite e bebida láctea está concentrado em crianças e adolescentes, já o consumo de queijos está direcionado ao público de maior idade, não havendo diferença entre os gêneros (Figura 4) (Embrapa, 2023).

**Figura 4** – Consumo médio de leite e derivados de acordo com o perfil dos consumidores.

Fonte: Adaptado de Embrapa, 2023.

No *marketing*, a definição de consumidor ideal é tratada como “persona” envolvendo variáveis como gênero, geração, renda média e local de moradia. Para associar os perfis de

consumidores brasileiros com os produtos lácteos, cruzou-se informações da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2018 do IBGE com amostras há mais de 10 anos, revelando que os principais consumidores de leite são homens da geração silenciosa (nascidos antes de 1945) pertencentes da classe AB que residem na zona rural (Embrapa, 2023).

O perfil do consumidor de iogurte são mulheres da geração Y (nascidas entre 1981-1995) pertencentes à classe AB e residentes da zona urbana, que consomem 50% mais iogurte quando comparado aos homens, e duas vezes mais que a classe C. As mulheres apresentam um consumo médio de 3,7 kg de iogurte por ano, em contrapartida, os homens consomem 2,4 kg, notando a grande influência das mulheres na produção e consumo de iogurte, uma vez que são mais exigentes quanto à saudabilidade que produtos lácteos oferecem, como por exemplo a presença de probióticos (Embrapa, 2023).

A persona dos queijos são homens da geração *baby boomers* (nascidos entre 1946-1960), pertencentes a classe AB que residem na zona rural, se aproximando da persona de leite, onde representam consumidores maduros, estáveis financeiramente e próximos da produção de leite de certa forma. Os modelos de perfis de consumidores devem ser estudados e entendidos pelo setor de *marketing* para disseminar cada vez mais o consumo do leite e derivados, assim como os benefícios atribuídos em consumi-los (Embrapa, 2023).

### **2.3. Definição de leite**

Biologicamente, o leite é uma secreção produzida nas glândulas mamárias de fêmeas em decorrência da reprodução dos mamíferos, com função principal de alimentar os recém-nascidos. Já do ponto de vista físico-químico, o leite é definido como uma mistura homogênea com diversas substâncias, contendo água, lactose, lipídios, proteínas, sais minerais e vitaminas. As substâncias estão presentes em diferentes conformidades, como em suspensão coloidal, dispersão coloidal, emulsão e solução verdadeira (Koblitz, 2014; Ordóñez, 2005).

No Brasil, por definição legal, o leite é designado como o produto oriundo da ordenha completa e ininterrupta, em condições de higiene, de vacas sadias, bem alimentadas e descansadas. O leite obtido de outros animais, deve ser denominado com a espécie referente ao produto que será comercializado (Brasil, 2011).

### **2.4. Composição do Leite**

O leite é obtido em estado líquido e possui aparência branco-opaco, podendo variar levemente para o amarelado, com cheiro e sabor característicos levemente adocicados. Sua

composição interfere em alguns parâmetros físico-químicos, apresentando densidade entre 1,028 a 1,036 g/mL, índice de refração de 38 a 48, ponto de congelamento de -0,55 a -0,75 °C, temperatura de ebulição a 101 °C e pH entre 6,3 e 6,7 a 25 °C (Lima, 2010; Koblitz, 2014).

O alto valor nutricional do leite provém de um conjunto de biomoléculas, formadas por estruturas complexas altamente organizadas, em suspensão coloidal (micelas de caseína e partículas de lipoproteínas do soro), dispersão coloidal (proteínas globulares do soro), emulsão (glóbulos de gordura associados às vitaminas lipossolúveis) e solução verdadeira em água (lactose, sais minerais, e vitaminas hidrossolúveis) (Ordóñez, 2005).

A composição do leite pode variar de acordo com diversos fatores, como genéticos, fisiológicos, alimentares, ambientais e de manejo (Koblitz, 2014). Na Tabela 1 está representada a composição média do leite de vaca.

**Tabela 1** – Composição centesimal média do leite de vaca.

Componente	Composição (%)
Água	87,1
Sólidos totais	13,0
Lipídios	3,9
Proteínas	3,4
Lactose	4,8
Sais Minerais	0,8

Fonte: Koblitz, 2014.

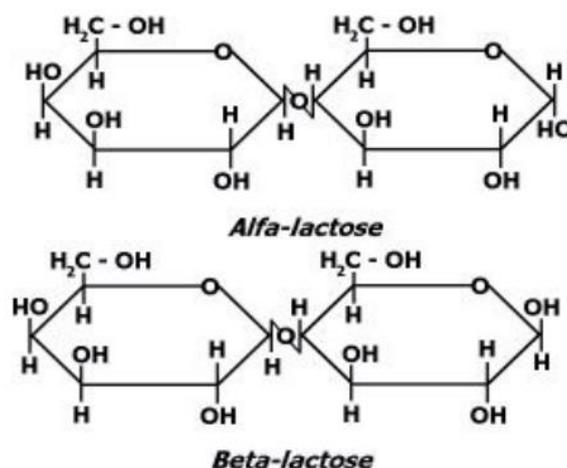
#### 2.4.1. Água

A água é o componente majoritário do leite, correspondendo em média 87,1% de sua composição total, atribuindo o aspecto de estado físico líquido com uma densidade igual a 1 g/mL em 3,98 °C. Ressalta-se sua importância em reações químicas e na solubilização de compostos (Costa Júnior, 2023). Quando ligada aos constituintes, principalmente em frações proteicas, a água presente perde a capacidade de congelamento não estando disponível para reações químicas e solubilização. Sendo assim, há uma diminuição da atividade de água ( $A_w$ ) do leite, resultando em  $A_w$  na faixa de 0,85 a 0,99 (Koblitz, 2014).

### 2.4.2. Lactose

A lactose é o principal e mais abundante carboidrato presente no leite, sendo um dissacarídeo formado por D-glicose e D-galactose unidos por ligação glicosídica do tipo  $\beta$ -1,4, encontrado em 3 formas (amorfa,  $\alpha$  e  $\beta$  cristalizadas) (Figura 5). A lactose está presente no leite em um volume de 37-54 g/L e possui diversas propriedades físicas, como o poder edulcorante agregando dulçor sem a adição de outros açúcares, cristalização em produtos lácteos, e a mutarrotação que influencia diretamente na solubilidade (Koblitz, 2014; Ordóñez, 2005).

**Figura 5** – Estrutura química da lactose.



Fonte: Pereira *et al.*, 2010.

Quanto às propriedades químicas, a lactose tem a capacidade de ser hidrolisada por enzimas, reduzida ionicamente, fermentada, degradada através de altas temperaturas e adsorver substâncias de baixo peso molecular. É fonte de energia e favorece a retenção de cálcio, estimulando a ossificação, além de interagir com as microvilosidades intestinais quanto a absorção do cálcio (Koblitz, 2014; Ordóñez, 2005).

### 2.4.3. Proteínas

A distribuição do teor de nitrogênio do leite é constituída por 76% de caseínas, 18% de proteínas do soro e 6% de nitrogênio não proteico. Estes compostos possuem importantes propriedades biológicas na formação dos tecidos musculares e enzimas que são responsáveis por catalisar reações, alterando sua velocidade. Ademais, possuem propriedades tecnológicas com aplicações valiosas para a indústria de alimentos, como a geleificação, capacidade de formar espuma e emulsões, entre outras (Koblitz, 2014).

O leite contém de 30 a 36 g/L de proteína total, sendo divididas em proteínas do soro ( $\beta$ -lactoglobulina,  $\alpha$ -lactalbumina, albumina do soro bovino (BSA), proteose peptonas,

albumina sérica e imunoglobulinas), e as frações de caseína ( $\alpha_{S1}$ -caseína,  $\alpha_{S2}$ -caseína,  $\beta$ -caseína e  $\kappa$ -caseína) (Tabela 2) (Costa Júnior, 2023).

**Tabela 2** – Concentração de proteínas no leite de vaca.

Proteína	Concentração (g/L)
Caseína total	26
$\alpha_{S1}$ -caseína	10
$\alpha_{S2}$ -caseína	2,6
$\beta$ -caseína	9,3
$\gamma$ -caseína	0,8
$\kappa$ -caseína	3,3
Proteínas do soro	6,3
$\alpha$ -lactoalbumina	1,2
$\beta$ -lactoglobulina	3,2
Albumina do soro bovino (BSA)	0,4
Proteose peptonas	0,8
Albumina sérica	0,1 - 0,4
Imunoglobulinas	0,6 - 1,0

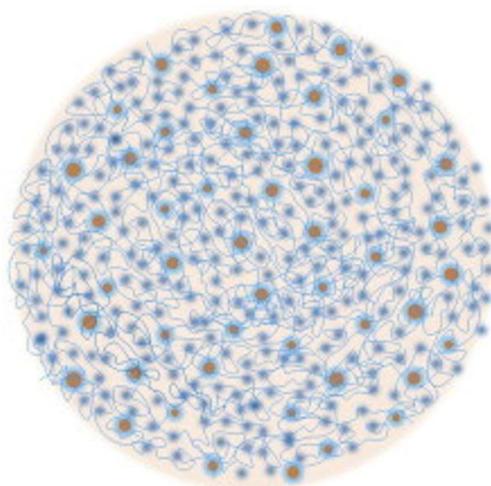
Fonte: Costa Júnior, 2023; Koblitz, 2014.

Todas as caseínas são encontradas no leite em um único agregado proteico esférico altamente hidratado, chamado micela de caseína (Damodaran; Parkin, 2019). A micela de caseína apresenta diâmetro entre 40 e 300 nm e é formada por aproximadamente 100 submicelas que são agregados esféricos menores, nos quais diferentes moléculas de caseína são mantidas através de interações hidrofóbicas, unidas por fosfato de cálcio coloidal. É presumido que a cada 1 mL de leite há 1015 micelas (Costa Júnior, 2023).

A conformação estrutural da micela de caseína é de característica curvada e retorcida devido a presença de resíduos do aminoácido prolina, inibindo a formação de novelos e arranjos de estrutura secundária. Sua conformação complexa foi representada ao longo do tempo por distintos pesquisadores através de ilustrações, o modelo mais recente foi proposto por Kruif *et*

al (2012). Tal abordagem apresentou o modelo “*nanoclusters*”, que mostra as micelas de caseína como partículas com matriz proteica homogênea (indicadas em azul), cujos núcleos de fosfato de cálcio coloidal (indicados em laranja) possuem distribuição aleatória, como pode-se analisar na Figura 6 (Silva, 2019).

**Figura 6** – Estrutura molecular da micela de caseína proposta por Kruif *et al.*



Fonte: Silva, 2019.

As caseínas representam uma família de fosfoproteínas, sendo as mais significativas no leite. A identificação de diversas formas de caseínas inclui a  $\beta$ -caseína, uma das mais cruciais, cuja transformação por meio da hidrólise pela atividade da plasmina resulta na  $\alpha$ -caseína. O que difere as frações da caseína é a insolubilidade em pH igual ou menor que 4,6, sendo considerado como ponto isoelétrico das mesmas (Ordóñez, 2005).

No que diz respeito à composição, todas as caseínas são proteínas conjugadas, sendo em sua maioria constituídas pelos responsáveis da estrutura da micela, os grupamentos fosfato esterificados com resíduo de serina. Os aminoácidos presentes nas caseínas não são distribuídos uniformemente, apresentando regiões tanto polares quanto apolares. Essa característica confere às caseínas a propriedade de formação de emulsões e espumas com alta estabilidade, devido a presença de regiões hidrofóbicas e hidrofílicas (Damodaran; Parkin, 2019).

Tecnologicamente, as moléculas de caseínas podem afetar diretamente a estabilidade térmica do leite quando ocorre a perda da estrutura micelar, uma vez que se dissociam e a caseína se torna insolúvel, dando origem ao coágulo. Desse modo, resulta-se em um conteúdo gelatinoso, caracterizado como a base para formação dos produtos não fluidos derivados do leite, como por exemplo o iogurte e queijos (Koblitz, 2014).

As composições de aminoácidos são caracterizadas por sequenciamento químico e interferência genética. São encontrados quatro produtos gênicos principais da glândula mamária pertencentes a família da caseína, sendo elas  $\alpha_{S1}$ -caseína,  $\alpha_{S2}$ -caseína,  $\beta$ -caseína e  $\kappa$ -caseína. No leite de vaca, a  $\beta$ -caseína corresponde aproximadamente 30% do total das proteínas e dependendo da genética do animal, o leite pode conter as variantes  $\beta$ -caseína A1 e/ou A2, resultando na classificação de leite A1 e A2 (Damodaran; Parkin, 2019).

A  $\alpha$ -caseína é constituída de 209 resíduos de aminoácidos (35 deles caracterizados como prolina) conhecida como a mais hidrofóbica, menos organizada e estruturada, além da capacidade de formar um grande polímero a 20 °C, em decorrência do fenômeno de auto associação. Já a  $\kappa$ -caseína tem um papel crucial na formação das micelas de caseínas, ela possui uma função fisiológica direta na promoção da proteólise pela enzima quimosina, facilitando a digestão e contribuindo para a coagulação de queijos (Damodaran; Parkin, 2019).

As proteínas do soro do leite representam cerca de 20% (m/m) do peso proteico total, em que a  $\beta$ -lactoglobulina e a  $\alpha$ -lactoalbumina ocupam aproximadamente 80% (m/m). Essas proteínas, possuem estrutura tridimensional e são sensíveis a desnaturação proteica pelo calor, favorecendo a capacidade de retenção de água. Além disso, a proteólise de fração da caseína pode resultar em porções proteicas como as proteoses-peptonas, que também fazem parte do conteúdo das proteínas do soro (Costa Júnior, 2023).

A obtenção das proteínas do soro ocorre por meio da acidificação do meio, alcançando o ponto isoelétrico e resultando em um sobrenadante ácido. A estrutura dessas proteínas apresenta uma distribuição sequencial equilibrada de resíduos hidrofóbicos, hidrofílicos e carregados. Devido ao desdobramento em regiões intramoleculares, a maior parte dos resíduos hidrofóbicos são escondidos, não ocorrendo a auto associação com outras proteínas (Ordóñez, 2005).

A  $\alpha$ -lactoalbumina é uma proteína globular compacta, formada pela sequência de 1 polipeptídeo com 123 resíduos de aminoácidos, 4 ligações dissulfídicas com 8 grupos de cisteína. Possui estrutura secundária e terciária esférica, com maior teor de triptofano, além dos benefícios tecnológicos, como a capacidade de formar compostos antioxidantes com sabor de cozido, resultante do tratamento térmico de derivados lácteos. Seu papel biológico está associado à síntese de lactose, regulando o percentual diário, já que o controle genético da produção do leite no alvéolo provém da  $\alpha$ -lactoalbumina, produzida pelas células secretoras (Costa Júnior, 2023; Koblitz, 2014).

A  $\beta$ -lactoglobulina é uma fração formada por 1 polímero de 162 resíduos de aminoácidos, 2 ligações dissulfídicas internas e 1 grupo tiol livre, apresentando estrutura

secundária, com caráter solúvel na presença de sais. Essa fração exibe propriedades tecnológicas significativas a serem consideradas, pois durante processamentos térmicos elevados, grupos sulfidrila se ligam aos da  $\kappa$ -caseína, dificultando a ação da renina no processo de coagulação enzimática do leite. Isso se torna facilmente perceptível ao tentar coagular leite UHT (Damodaran; Parkin, 2019).

O maior componente do soro sanguíneo é a BSA formada por um 1 polipeptídeo com 582 resíduos de aminoácidos e 17 ligações dissulfídicas. É produzida no fígado e corresponde a 1,2% do nitrogênio protéico, apresentando resistência térmica entre a lactoglobulina e as imunoglobulinas. As proteose-peptonas são subdivididas em frações e correspondem a 10% das soroproteínas, possuem propriedades tecnológicas como a formação de espuma, emulsificação, inibição da atividade lipolítica e são extremamente hidrofóbicas (Costa Júnior, 2023; Koblitz, 2014).

As imunoglobulinas são glicoproteínas constituídas por 4 polipeptídeos, produzidas e liberadas por células plasmáticas que realizam a defesa do organismo com inativação e/ou remoção como resposta imunológica. Sua maior concentração está no colostro (10%) e chega a 0,6 a 1 g/L durante a lactação, sendo divididas em subfamílias codificadas por IgA, IgM e IgG, distinguindo-se de acordo com a concentração no leite, ação biológica e local predominante de distribuição (Ordóñez, 2005).

A albumina sérica possui estrutura notável com a alta concentração de ligações dissulfeto, encontrada de 0,1 a 0,4 g/L no leite, podendo atuar como transportador de moléculas hidrofóbicas, como os ácidos graxos. Já a lactoferrina, presente em baixos níveis (0,1% do total das soroproteínas), possui aplicações tecnológicas relevantes no desenvolvimento de nutracêuticos e fórmulas infantis, utilizando peptídeos parcialmente digeridos. Além disso, exibe a capacidade de efeito bacteriostático ao se ligar ao íon ferro, indisponibilizando o metal necessário para o crescimento bacteriano (Costa Júnior, 2023).

As diferenças mais notáveis entre as caseínas e as proteínas do soro incluem a capacidade de algumas proteases de coagular as caseínas e formar gel, ao contrário das proteínas do soro, que são consideradas insensíveis a enzimas. Para mais, no ponto isoelétrico (pH 4,6), as proteínas do soro do leite são conhecidas por serem solúveis, enquanto as caseínas são insolúveis (Ordóñez, 2005).

#### **2.4.4. Lipídios**

Importante fonte energética presente no leite, os lipídios representam cerca de 3 a 5% da composição. A fração lipídica pode oscilar de acordo com a variedade de raças, condições

geográficas, período de lactação, alimentação, manejo e sazonalidade. Dentre os ácidos graxos identificados, tem-se majoritariamente 8 a 15% de ácido mirístico, 20 a 32% palmítico, 7 a 15% esteárico, e de 15 a 30% oleico (Koblitz, 2014).

Os lipídios desempenham aspectos importantes no leite, como de caráter econômico, pois é uma das formas que as indústrias utilizam para pagar seus fornecedores de acordo com o teor de matéria gorda. Aspecto nutricional por promover valor energético (kcal/g), vitaminas A e D, e parte de ácidos graxos essenciais para a dieta humana. Assim como o aspecto tecnológico e funcional empregado em diversos processos e produtos lácteos, como textura, aglutinação, hidrólise, coalescência, lubrificação e cremosidade (Ordóñez, 2005).

O conteúdo lipídico presente no leite se encontra na forma de glóbulos com tamanhos de 0,1 a 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro, envoltos por membrana lipoprotéica, que impossibilita a floculação, separação de fase e ataque enzimático. Há em média 1010 glóbulos de gordura por mL no leite, com densidade de  $0,930 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$  (em  $15 \text{ }^\circ\text{C}$ ), ponto de fusão entre  $31$  e  $36 \text{ }^\circ\text{C}$  e solidificação entre  $25$  e  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  (Damodaran; Parkin, 2019).

O ácido linoleico conjugado (CLA) representa um conjunto de isômeros posicionais e geométricos do ácido linoléico (18:2 n - 6) encontrado em produtos lácteos e cárneos, uma vez que são sintetizados no rúmen animal. Um total de 27 isômeros já foram apresentados, e dentre eles, ressalta-se o ácido rumênico que corresponde cerca de 90% do conteúdo de CLA, em que sua fonte prevalece em leite e derivados, com potencial anticarcinogênico (Costa Júnior, 2023).

Além disso, o CLA cis-10, trans-12 também desempenha bioatividade no organismo humano, a partir da propriedade repartidora de nutrientes, a qual inibe a formação de gorduras a partir do direcionamento para a síntese de proteína. Esse isômero também é associado à prevenção do câncer de cólon, à redução dos níveis de colesterol plasmático e triacilgliceróis, bem como à prevenção da arteriosclerose. Também, exibe atividade anti-inflamatória, contribui para melhorias no sistema imunológico e é relacionado ao combate contra a asma e o Alzheimer (Costa Júnior, 2023).

Os teores de CLA são diferentes a depender da espécie produtora de leite, e os bubalinos destacam-se com a maior concentração de 0,90 a 0,98 g/100 g, enquanto os bovinos apresentam um teor de 0,65 a 0,70 g/100 g. Recomenda-se consumir pelo menos 3 a 6 g CLA/dia para usufruir de suas propriedades benéficas, mas no Brasil é estimado que sejam ingeridos pela população apenas 36 mg/dia. Para isso, se faz necessário a inovação de produtos enriquecidos (Costa Júnior, 2023).

Para realizar a comercialização do leite, o conteúdo da matéria gorda deve ser padronizado e classificado em: leite integral (3%) semi-desnatado (0,6 - 2,9%) e desnatado (até

0,5%). Essa variação pode ser determinada a partir da etapa de padronização, utilizando equipamentos como centrífugas desnatadeiras (Stephani; Perroni, 2012).

#### **2.4.5. Vitaminas**

O leite é um alimento fonte de vitaminas para a dieta humana, que colaboram para seu alto valor nutritivo, sendo caracterizadas em lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) e hidrossolúveis (isoladas do soro). Dentre as vitaminas hidrossolúveis, podemos encontrar frações de tiamina (0,44 mg/L), riboflavina (1,75 mg/L), piridoxina (0,64 mg/L), cianocobalamina (0,0043 mg/L), niacina (0,94 mg/L) e ácido pantotênico (3,46 mg/L). Já o ácido fólico e vitamina D (0,0006 mg/L) estão presentes em quantidades menores (Koblitz, 2014; Ordóñez, 2005).

#### **2.4.6. Sais Minerais**

Os sais minerais representam cerca de 1% da composição do leite e desempenham funções importantes do ponto de vista nutricional e tecnológico, podendo ser encontrados na forma de solução ou estado coloidal. Pode ser representado principalmente por compostos como fosfatos, citratos, cloretos, sulfatos, carbonatos de sódio, bicarbonato de sódio, potássio, cálcio e magnésio (Ordóñez, 2005). Os sais minerais desempenham um papel importante para a estabilidade da estrutura das proteínas do leite, pois quando afetada, pode desestabilizar-se quimicamente, interferindo em propriedades como sabor, acidez, índice crioscópico e pH (Costa Júnior, 2023).

Do ponto de vista nutricional, o leite contém os 22 sais minerais essenciais para a saúde humana, com destaque para o cálcio, que está predominantemente ligado à caseína. Essa ligação química é significativa, pois mantém o cálcio solúvel, possibilitando sua absorção completa no intestino (Koblitz, 2014). A presença de cálcio também é catalisadora nas reações de oxidação de gordura envolvendo o ferro e cobre (Costa Júnior, 2023).

### **3. Leite A2A2**

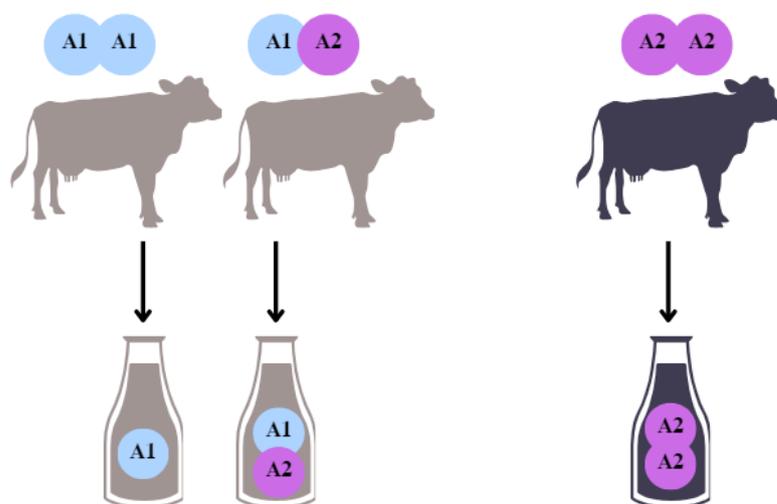
#### **3.1. Histórico genético**

De acordo com a literatura, há milhares de anos, no início da domesticação dos bovinos, todos os membros do rebanho possuíam a variante  $\beta$ -caseína A2. Segundo Pal (2015), houve um ponto, aproximadamente entre 5.000 e 10.000 anos atrás, em que a variante original

começou a ser substituída por outra forma, devido a uma mutação genética transversal que levou ao surgimento da  $\beta$ -caseína A1.

Recentemente, foi observado um aumento significativo em leite e produtos lácteos designados como “A2”. Os rebanhos são classificados como A2A2 quando possuem a presença da proteína  $\beta$ -caseína bovina da variante genética A2. O leite comumente encontrado no mercado brasileiro é constituído da proteína  $\beta$ -caseína, porém com variante genética A1 ou A1 e A2. Desse modo, é classificado como A1A1 (quando detém somente da variante A1) ou A1A2 (quando detém ambas em quantidades próximas) (Costa Júnior, 2023). A Figura 7 retrata de forma ilustrativa as designações do leite obtido de animais com diferente perfil genético.

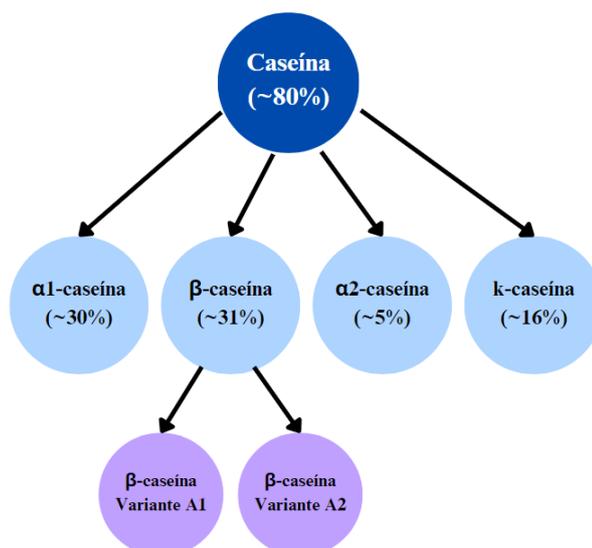
**Figura 7** – Associação entre o perfil genético do animal e o tipo de leite obtido.



Fonte: Autores, 2023.

Na micela de caseína, a subfração  $\beta$ -caseína é estruturada por, aproximadamente, 30% da proteína total do leite de vaca, na qual possuem variantes genéticas, e mais especificamente, as mais comuns são a variante A1 e a A2 (Figura 8) (Costa Júnior, 2023). O primeiro registro da produção de leite chamado "A2A2" foi em 1990 na Nova Zelândia, após a identificação por médicos, na subfração da proteína (Costa Júnior, 2023).

**Figura 8** – Componentes de caseína encontrados no leite de vaca, que abrangem as formas A1 e A2 da  $\beta$ -caseína.

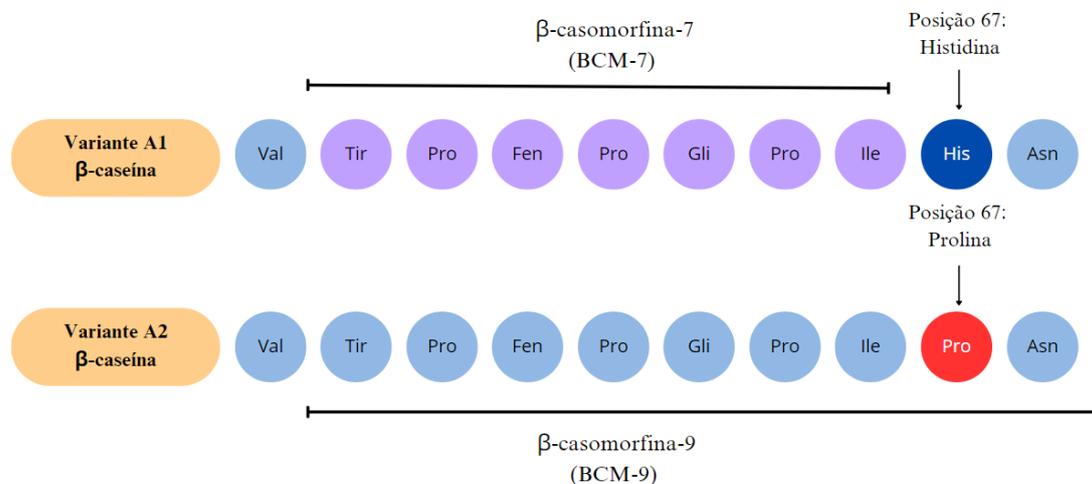


Fonte: Adaptado de Koblitz, 2014; Damodaran; Parkin, 2019.

A diferença conformacional na estrutura secundária da proteína pode exercer influência sobre as propriedades físico-químicas e microestruturais do leite (Elliott *et al.*, 1999). A variante  $\beta$ -caseína A1 pode apresentar homozigose (A1A1) e heterozigose (A1A2), sendo denominado como “leite A1”. Entretanto, a  $\beta$ -caseína A2 é formada somente pela homozigose (A2A2) e é conhecida como “leite A2” (Oliveira, 2022).

Conforme a Figura 9, os dois alelos (A1 e A2) se diferem apenas por um nucleotídeo. Em decorrência do polimorfismo no éxon 7 do sexto cromossomo, há uma modificação do nucleotídeo presente na posição 67 da cadeia, com os aminoácidos prolina (A2) e histidina (A1). São citadas ainda as variantes A3, A4, B, C, D, E, F, H1, H2, I e G que são menos observadas (Corbucci 2017; Pacchiarotti, Mendes e Ferreira, 2020).

**Figura 9** – Fragmentação das variações genéticas das  $\beta$ -caseínas A1 e A2, ressaltando a disparidade na posição 67, que desempenha um papel crucial na clivagem diferenciada e na liberação de  $\beta$ -casomorfina-7 e  $\beta$ -casomorfina-9.



Fonte: Adaptado de Barbosa *et al.*, 2019.

Apesar da diferença sutil entre as estruturas, estas variantes de  $\beta$ -caseína são digeridas de formas diferentes, devido a distinta sequência de aminoácidos da cadeia peptídica, podendo proporcionar a formação de peptídeos bioativos (Kaminski *et al.*, 2007). Sendo assim, a digestão enzimática no trato gastrointestinal ocorre de forma que a histidina (His67) facilita a liberação do peptídeo opioide  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7). Contudo, a presença do resíduo de aminoácido prolina (Pro67) na  $\beta$ -A2 não permite a liberação do BCM-7 ou ocorre em quantidades muito pequenas, gerando outro peptídeo, conhecido por  $\beta$ -casomorfina-9 (BCM-9) (Corbucci & Sader, 2017). O BCM-9 é um composto derivado da  $\beta$ -caseína A2, em que demonstra características opioides, embora sua afinidade pelos receptores  $\gamma$ -opioide seja cerca de um quarto em comparação com o BCM-7 (Jinsmaa; Yoshikawa, 1999).

A ativação dos receptores  $\gamma$ -opioides ocorre em neurônios entéricos e células epiteliais, afetando a propulsão gastrointestinal, a regulação da motilidade e a produção de muco intestinal (Zoghbi *et al.*, 2006). Gonne *et al.* (2005) demonstraram que o efeito de redução na motilidade intestinal é mediado pelos BCMS, que se ligam de maneira harmônica aos receptores opioides, desencadeando efeitos de alteração no trânsito intestinal. Este fato comprovou em estudos que o BCM-9 bloqueou os mesmos efeitos gastrointestinais gerados pelo BCM-7 (Barnett *et al.*, 2014). Além disso, foram identificadas propriedades anti-hipertensivas no BCM-9 (Saito *et al.*, 2000).

### 3.2. Efeitos associados à BCM-7

O subproduto da metabolização da variante A1, BCM-7, é conhecido por ser um peptídeo bioativo ou peptídeo opioide que contém atividades biológicas com a capacidade de agir sobre a motilidade gastrointestinal e na secreção gástrica e pancreática, cuja sua sequência aminoacídica está demonstrada na Tabela 3 (Jianquin *et al.*, 2016; Barbosa *et al.*, 2019).

**Tabela 3** – Sequência de aminoácidos das  $\beta$ -casomorfina bovinas.

Raças Bovinas	Fragmentos $\beta$ -CN	Sequência da Estrutura
BCM-5	60 – 64	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli
BCM-7	60 – 66	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli-Pro-Ile
BCM-9	60 – 68	Tir-Pro-Fen-Pro-Gli-Pro-Ile-Pro-Asn

BCM-5:  $\beta$ -casomorfina-5; BCM-7:  $\beta$ -casomorfina-7; BCM-9:  $\beta$ -casomorfina-9; Pro: Prolina; Tir: Tirosina; Fen: Fenilalanina; Gli: Glicina; Ili: Isoleucina; Asn: Asparagina.

Fonte: Adaptado de Brooke-Taylor *et al.*, 2017.

Os peptídeos opioides são compostos biologicamente ativos gerados durante processos *in vivo*, *in vitro* e no processamento de alimentos, principalmente em produtos lácteos como leite fermentado e queijos. Sua formação é influenciada por enzimas proteolíticas, bactérias lácticas e enzimas exógenas, e em condições de processamento como a maturação do queijo. Desse modo, os precursores proteicos, sequências de aminoácidos e bioatividade dos peptídeos opioides derivados das proteínas do leite, são conhecidos como BCM-5, BCM-7, BCM-8, BCM-9, casoxina, lactoferroxina, entre outros (Smacchi & Gobetti, 2000).

Os opioides, incluindo as  $\beta$ -casomorfina, têm a capacidade de afetar as funções gastrointestinais ao interagir com receptores opióides no sistema nervoso central e no plexo mioentérico. A administração de opioides retarda o esvaziamento gástrico e inibe o trânsito intestinal da digesta em diversas espécies, conforme demonstrado por estudos anteriores (Shook & Burks, 1986; Daniel *et al.*, 1990). Isso sugere que as  $\beta$ -casomorfina podem influenciar a sensação de saciedade (Hautefeuille *et al.*, 1986).

A BCM-7 é responsável por ativar os receptores opioides encontrados no trato gastrointestinal e no restante do corpo humano, sendo este composto o provável motivo de risco para o aparecimento de problemas de saúde em humanos, como por exemplo a alergia ao leite e reações adversas no trato gastrointestinal durante a digestão (Elliott, 1992; Mclachlan 1996; Laugesen e Elliott, 2003; Woodford, 2007). Ainda que existam tais relatos, associando as doenças com o consumo de leite, outros autores não conseguiram certificar de fato essa

mesma ligação (Hunter *et al.*, 2003; Truswell 2005; Chin Disting *et al.*, 2006; Cass *et al.*, 2008). Além disso, há estudos que apontam outros efeitos gastrointestinais e muitos deles, referentes à intolerância à lactose (Sun *et al.*, 2016; Pal *et al.*, 2015).

Embora a discrepância entre as formas A1 e A2 se limite a uma pequena alteração molecular em um dos 209 blocos de construção de proteínas, essa modificação é o bastante para provocar efeitos metabólicos singulares e influenciar de maneira significativa no funcionamento do sistema digestivo em humanos (Ferreira, 2020). Este produto inovador, o leite com certificação A2A2, tem ganhado notoriedade no cenário nacional, visto que se associa por uma digestibilidade aprimorada e não está ligado ao desenvolvimento de alergias à proteína do leite, o que o distingue de leites que contém a variante A1 (Ferreira, 2020).

### **3.3. Efeitos gastrointestinais: intolerância à lactose e alergia a proteínas do leite**

Segundo Sun *et al.* (2016) e Pal *et al.* (2015), muitos dos sintomas associados ao consumo de leite contendo a  $\beta$ -caseína A1 estão correlacionados com a intolerância à lactose. Até o momento, as intolerâncias alimentares são muitas vezes confundidas como o mesmo distúrbio que as alergias alimentares, sendo que a intolerância à lactose é um transtorno que afeta grande parte da população mundial. De acordo com pesquisas realizadas por Heyman (2006) em parceria com o *Committee on Nutrition*, esse incômodo é ocasionado em decorrência da incapacidade do organismo em produzir a quantidade necessária de lactase, enzima responsável por hidrolisar a lactose presente no leite e seus derivados. Tal condição benigna pode acarretar vários sintomas como inchaço, diarreia e cólicas abdominais após a ingestão desses alimentos.

Em contrapartida, a Alergia à Proteína do Leite de vaca (APLV) ocorre quando o sistema imunológico é atacado e anticorpos são liberados para combater os antígenos que promovem esse ataque, causando sinais e sintomas depois de ingerir leite ou seus derivados. Segundas pesquisas realizadas por Da Cunha *et al.* (2015), os sintomas característicos desta condição são relacionados a hipersensibilidade gastrintestinal imediata após a ingestão do alérgeno, podendo gerar náuseas, dores abdominais e diarreia, manifestações cutâneas, ocorrendo déficit no ganho de peso, desnutrição e entre outros. Com isso, é possível observar que ambos os incômodos apresentam sintomas muito parecidos e comuns, porém um deles só ocorre em pessoas alérgicas que é a presença de vômito e manifestações cutâneas (Da Cunha *et al.*, 2015).

Um estudo recente comparou os efeitos gastrointestinais causados na decorrência da ingestão de leite convencional (A1) *versus* leite contendo apenas a  $\beta$ -caseína A2, sendo investigado em 600 pessoas autorrelatadas intolerantes à lactose (He *et al.*, 2017). Tal pesquisa certificou-se que os efeitos gastrointestinais foram relacionados à dor abdominal, flatulência, inchaço abdominal, frequência e constância das fezes. Este estudo comprovou que nos indivíduos que consumiram o leite A2A2, os sintomas foram menos intensos quando comparados aos que consumiram o leite A1 (He *et al.*, 2017).

Outro estudo demonstrou uma comparação semelhante à citada anteriormente, entre o consumo de leite A1 e A2A2. Tal verificação apontou que o consumo de leite contendo tanto a  $\beta$ -caseína A1 quanto a  $\beta$ -caseína A2, estimulou os sintomas gastrointestinais, além de aumentar os sinais inflamatórios intestinais. Além do mais, foi comprovado que quando os participantes mudaram de leite contendo  $\beta$ -caseína A1 e A2 para o leite abrangendo somente a  $\beta$ -caseína A2, 36,4% apresentaram uma melhora na inflamação do intestino delgado e 22,7% uma melhora na inflamação do estômago (Jianqin *et al.*, 2015).

Em um estudo conduzido por Ho *et al.* (2014) e mencionado por Barbosa *et al.* (2019), adultos humanos auto identificados como alérgicos ao leite A1 foram avaliados quanto à consistência das fezes para investigar as disparidades nos efeitos gastrointestinais relacionados ao consumo de leite contendo as variantes A1 e A2. Os resultados revelaram uma associação significativa entre sintomas gastrointestinais no grupo que ingeriu leite com a variante A1, indicando uma possível intensificação na resposta inflamatória.

Entretanto, Jianqin *et al.* (2015) evidencia que são necessários maiores estudos específicos para alcançar estimativas mais precisas dos efeitos na função gastrointestinal do consumo de ambos os leites. Por se tratar de resultados de pesquisas recentes, destaca-se a oportunidade de estudos envolvendo a melhor compreensão do efeito do leite A2A2 no organismo, bem como sua associação com a intolerância à lactose e alergia a proteínas do leite.

### **3.4. Propriedades físico-químicas e tecnológicas do leite A2A2**

A investigação das propriedades e características tecnológicas das diferentes variantes de  $\beta$ -caseína é essencial para orientar pesquisas mais significativas e otimizar a produção de produtos lácteos de forma mais assertiva. Em suma, fica evidente que os estudos sobre a comparação das propriedades tecnológicas de leite A1 e A2A2 possuem certas divergências. Tal fato pode ser decorrente de alguns fatores, incluindo o polimorfismo genético das proteínas do leite, já que alguns autores não abordam esse tema. A existência de diferentes variantes

genéticas compostas, do que somente alelos únicos, podem influenciar nesses parâmetros (Juan *et al.*, 2022).

### **3.4.1. Propriedades organolépticas**

Um trabalho recente avaliou a qualidade sensorial do leite A2A2 em comparação ao leite A1, e os autores observaram que os diferentes genótipos não afetaram o cheiro, sabor ou aceitação geral do leite. Contudo, foram encontradas algumas diferenças na cor, pois o leite A2A2 apresentou uma cor mais próxima do padrão ouro (tons da cor dourada), tornando-o mais atraente para os consumidores (De Vitte, 2022).

Com relação à porcentagem de gordura no leite A2A2, alguns autores comprovaram maiores taxas de gordura em animais A2 do que em vacas do genótipo A1, quando produzido pela mesma raça de vaca leiteira e no mesmo ambiente (Hanusová *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2021). Entretanto, Nguyen *et al.* (2018) e Teixeira (2021) não encontraram diferenças significativas na concentração de gordura, proteína e sólidos totais entre leites com dois fenótipos diferentes de  $\beta$ -caseína, porém nestes estudos não foram considerados os ambientes e as raças.

### **3.4.2. Propriedades de coagulação, formação de gel e emulsificação**

A coagulação do leite desempenha um papel crucial e é fundamental no processamento de queijo, influenciando significativamente tanto o rendimento quanto a qualidade do produto final (Jensen *et al.*, 2012b). A  $\beta$ -caseína possui influência na gelificação e na coagulação do leite, porque desempenha um papel central na formação de micelas de caseína. De acordo com Nguyen *et al.* (2015), a  $\beta$ -caseína A2 é menos hidrofóbica, mais solúvel e tem uma atividade chaperona mais alta do que a  $\beta$ -caseína A1. Com base nisso, diversos autores estabeleceram uma conexão entre a variante A2A2 do leite e a característica de coagulação do coalho. No que diz respeito ao tempo de coagulação, observou-se que o leite com a variante A2A2 requer um período mais extenso em comparação com o leite A1 (Teixeira, 2021).

Um estudo adicional concluiu que o genótipo do leite A1 estava associado às melhores capacidades de produção de queijo em relação ao leite com a variante A2, devido a um ligeiro agravamento das propriedades de coagulação desse tipo de leite (Bisutti *et al.*, 2022). O leite A2A2 pode apresentar desvantagens na fabricação de queijo, ocasionado pela sua possível propriedade de gelificação ácida e coagulação ser menos intensa. No entanto, esse aspecto se mostra benéfico na produção de iogurte devido às características do gel, que é menos resistente e mais permeável, permitindo que seja facilmente desfeito pelas enzimas digestivas no

estômago humano, resultando em uma digestão aprimorada do iogurte (Nguyen *et al.*, 2018). Além disso, o gel fraco que o leite com  $\beta$ -caseína A2 produz pode ser potencialmente responsável pela sua proposta de digestibilidade mais fácil (Milan *et al.*, 2020).

Pesquisas relataram que o processo de gelificação do leite A2A2 é mais lento durante a fabricação de queijo. Adicionalmente, constatou-se uma microestrutura mais permeável e filamentos proteicos mais delicados no gel formado a partir do leite contendo  $\beta$ -caseína A2, resultando em uma menor resistência de gel em comparação com o gel obtido do leite com  $\beta$ -caseína A1 (Mencarini, 2013; Nguyen, 2015; Jensen, 2012). Um grupo de consumidores, quando questionados sobre algumas características de queijos brasileiros elaborados com leite A1 ou A2, relatou que o queijo com a variante A2 era mais macio e cremoso, e menos consistente, elástico e seco em comparação ao queijo A1 (Oliveira *et al.*, 2019).

O leite A2A2 apresenta glóbulos de gordura com diâmetros menores e um teor mais elevado de ácidos graxos poliinsaturados em comparação com o leite A1 (Perna *et al.*, 2016). Os ácidos graxos e o tamanho dos glóbulos de gordura influenciam nas propriedades físico-químicas, nutricionais e sensoriais do leite e produtos derivados (De Vitte *et al.*, 2022). Estes resultados são importantes para a produção de leite, já que o grau de diferenciação no tamanho dos glóbulos influencia a coalhada, a textura do queijo, a cor, o sabor e a textura da manteiga.

Outros aspectos cruciais para a indústria de laticínios, nos quais foram observadas diferenças significativas entre o leite A1 e A2, incluem suas capacidades de emulsificação e formação de espuma, embora os resultados obtidos não sejam uniformes. A variante A2 da  $\beta$ -caseína demonstrou ter uma capacidade inferior de formar espuma em comparação com a A1, devido à disseminação mais ampla da  $\beta$ -caseína A1 na interface, facilitando a formação mais rápida de uma camada interfacial coesa, ao contrário do que ocorre com a A2 (Ipsen & Otte, 2004).

### **3.5. Beneficiamento do leite A2A2**

Produtores de laticínios em todo o mundo estão sendo encorajados a produzir leite A2A2 e seus derivados para atender à crescente demanda dos consumidores (Bodnár *et al.*, 2018; Bentivoglio *et al.*, 2020; Milan *et al.*, 2020). Produzir leite A2A2 apresenta uma oportunidade de maior valor agregado em comparação com o leite convencional, proporcionando uma opção para aumentar a lucratividade na produção leiteira. No Brasil, a investigação sobre a frequência da presença dos alelos relacionados à  $\beta$ -caseína ainda é bastante limitada, necessitando de estudos mais avançados (EMBRAPA, 2017).

O processamento do leite A1 e A2A2 é semelhante, porém alguns pontos do processo devem ser controlados para obter-se um produto certificado e de qualidade. A seleção e detecção da genotipagem A2A2 nos animais é uma das etapas mais importantes do processo. Neste âmbito, a eficiência dessas fases se torna crucial para atender e adaptar-se às demandas do mercado nacional e internacional, já que é um desafio realiza-las de forma barata e rápida. Entretanto, os testes rápidos estão surgindo e ganhando cada vez mais força no mercado, em que selecionam e identificam os animais A2A2 na própria fazenda produtora (MilkPoint, 2023a).

A empresa *Scienco Biotech*, pioneira no mundo e exclusiva no Brasil, lançou recentemente o teste rápido no país, em que basta aplicar uma gota de leite no dispositivo e aguardar 20 minutos, se aparecerem 2 linhas no cassete, o animal produz leite A2A2 (Scienco Biotech, 2023). Sendo assim, com essa nova facilidade de testes, a coleta de sangue ou a coleta de um folículo piloso começa a ser dispensada e os produtores possuem a facilidade de analisar grandes rebanhos de forma mais instantânea e assertiva.

Neste contexto, a produção do leite com a variante A2 deve possuir um cuidado minucioso, já que todo processamento deve ser realizado separadamente para evitar a mistura com o leite A1. Dessa maneira, é essencial que a segregação comece no momento da ordenha das vacas, mantendo o leite A2A2 e o A1 separados em tanques distintos. Além disso, o transporte deve ser conduzido de forma independente para cada tipo de leite até a indústria, e o processo de beneficiamento deve ser executado com extremo cuidado para evitar qualquer mistura ou contaminação entre o leite A2A2 e a proteína A1 (MilkPoint, 2023a).

Até o momento, sabe-se que a mutação genética do alelo que codifica a produção de  $\beta$ -caseína A1 só foi constatada em rebanhos bovinos, sendo o leite de cabra, ovelha e búfala considerado como A2 (Barbosa *et al.*, 2019). Conforme a Tabela 4, dentre as espécies bovinas também há uma variação entre às variantes A1 e A2, sendo as raças zebuínas as que apresentam maior frequência do alelo A2 e, as taurinas, menor frequência, estando a raça holandesa inclusa neste último grupo (Barbosa *et al.*, 2019).

**Tabela 4** – Análise das diferenças entre as diversas linhagens de gado com base na porcentagem de frequência do alelo A2 no rebanho.

<b>Raças Bovinas</b>	<b>Frequência do alelo A2 no rebanho (%)</b>
Holandesa	0,25 - 0,55
Gir	0,88 – 0,98
Jersey	0,49 - 0,72
Angus	0,05
Ayrshire	0,28 - 0,52
Brahman	0,01
Guzerá	0,97
Hereford	0,20
Pardo Suíça	0,49 - 0,72
Shorthorn	0,51
Simental	0,56 - 0,63

Fonte: Adaptado de Barbosa *et al.*, 2019.

### 3.6. Mercado e comercialização do leite A2A2

O leite ocupa a 6<sup>a</sup> posição no *ranking* de produtos mais importantes da agropecuária brasileira, ficando à frente até mesmo de produtos tradicionalmente obtidos, como o café e o arroz. O setor agroindustrial do leite e seus produtos relacionados desempenham um papel significativo no fornecimento de alimentos, na criação de oportunidades de emprego e renda para a população. Cada incremento de um dólar na produção do sistema de laticínios resulta em um aumento de cerca de cinco dólares no Produto Interno Bruto (PIB), destacando a importância do agronegócio do leite em comparação com setores relevantes, como a siderurgia e a indústria têxtil (Zancanaro & Cruz, 2021).

No cenário global, o mercado de leite A2A2 já representa um valor de bilhões de dólares e tem uma demanda substancial nos Estados Unidos e na China, sendo um dos principais países produtores de leite (MilkPoint, 2020). A comercialização em larga escala industrial desse tipo de leite teve seu início na Nova Zelândia em 2003 e, em 2015, uma de suas patentes expirou, o que permitiu a entrada de competidores (MilkPoint, 2021a).

A pioneira na produção e comercialização foi a *a2 Milk Company*, fundada em 2000 na Nova Zelândia, com atividade comercial em outros países, como Austrália e China, tendo como ponto forte de vendas produtos de nutrição infantil. Além disso, abrange a América do Norte com as vendas de USD 43 milhões, sendo exclusivamente de leite fluido (Figura 10) (*a2 Milk Company*, 2022).

**Figura 10** – Leites *a2 Milk Company*.



Fonte: MilkPoint, 2018.

Atualmente, no mercado internacional, é possível encontrar leite A2A2 com sabores variados, como chocolate e baunilha, e diferentes teores lipídicos como integral, semidesnatado e desnatado, o que contribuiu significativamente para sua expressiva participação no mercado. Ainda, é importante destacar que, no cenário internacional, a utilização do leite A2A2 em formulações infantis é muito recorrente e a tendência aponta para um crescimento contínuo desse uso (Figura 10) (Precedence Research, 2021; MilkPoint, 2023b).

Um dos últimos lançamentos da *a2 Milk Company* foi em parceria com a *Hershey's*, em que desenvolveram um leite que utiliza o cacau clássico da marca e é produzido sem adoçantes, sabores ou conservantes artificiais (Figura 11). O produto denominado como *Hershey's a2 Milk* contém 8 g de proteína, 21 g de açúcares totais e 5 g de gordura total, em uma porção de 1 xícara (240 mL) (*a2 Milk Company*, 2023).

**Figura 11** – Leites *Hershey's a2 Milk*.



Fonte: a2 Milk Company, 2023.

Recentemente lançado por uma fazenda agrícola familiar dos Estados Unidos, o kefir A2A2 destaca-se por sua fácil digestão, alcançada por meio da fermentação probiótica, resultando em até 99% de redução de lactose. Os ingredientes consistem em leite desnatado orgânico (de vacas alimentadas com capim) e culturas vivas (Figura 12) (Alexandre Family Farm, 2023).

**Figura 12** – Kefir A2A2 da empresa *Alexandre Family Farm*.



Fonte: Alexandre Family Farm, 2023.

De acordo com pesquisas realizadas pela *Precedence Research* (2021), as razões pelas quais apontam um crescimento contínuo no mercado de leite A2A2 mundialmente incluem: conscientização acerca da saúde; a veloz disseminação de informações relacionadas à saúde e

ao estado de bem-estar; o aumento dos investimentos do consumidor em áreas em desenvolvimento; a crescente inclinação em direção a produtos sustentáveis e orgânicos; e a introdução de novos produtos por empresas multinacionais.

Em 2020, o Brasil produziu um total de 35,5 bilhões de litros de leite inspecionados, sendo 2,1% superior a 2019 (CONAB, 2021). Desses litros produzidos, supõe-se que 13% sejam referentes à produção de leite A2A2. Contudo, esse número ainda é subestimado já que ainda faltam incentivos à genotipagem dos animais em seus produtos e maior coleta de dados. Esse setor tem atraído muitos investimentos, visto que são muitos os benefícios atribuídos ao consumo da variante A2 e a oportunidade de venda do litro é três vezes maior do que o leite A1 (Karsburg, 2022).

No cenário brasileiro, a empresa de laticínios Letti A<sup>2</sup>, situada na cidade de Descalvado, no estado de São Paulo, e integrante da fazenda Agrindus, uma das maiores propriedades dedicadas à produção de leite no país, foi a pioneira na introdução e comercialização do leite A2A2 no mercado nacional. Inicialmente, a empresa realizou uma análise genômica abrangente de todo o seu rebanho e, a partir de 2018, optou por utilizar exclusivamente leite com a variante A2 na fabricação de todos os produtos Letti A<sup>2</sup>, conforme informações reportadas pela *MilkPoint* (2021a). O diretor da fazenda estima que o potencial de mercado deste leite está entre 30 e 40% do consumo atual de leite do Brasil (Embrapa, 2023).

A fazenda Agrindus, que é formada pela família Janke, mantém uma média de produção de aproximadamente 65 mil litros de leite diariamente, com uma população de em média 1900 vacas em lactação (Silva, 2022; Embrapa, 2023). Além da produção de leite pasteurizado integral, semidesnatado e desnatado (Figura 13), o laticínio Letti A<sup>2</sup> também fabrica outros produtos, como manteiga, queijo fresco, creme fresco, iogurtes, coalhadas e doce de leite (Leite Letti A2, 2022).

**Figura 13** – Diferentes tipos de leite comercializados da marca Letti A<sup>2</sup>.



Fonte: Fresh Mania, 2023.

Prosseguindo no contexto do mercado brasileiro, em dezembro de 2021, a maior produtora de leite do Brasil, a Fazenda Colorado, iniciou a produção de leite integral do tipo A2A2 (Figura 14). Esta fazenda está situada na cidade de Araras, no interior de São Paulo, e seus produtos são fabricados em parceria com o laticínio Xandô, que é amplamente reconhecido em todo o país. O laticínio tem como objetivo atender um público mais específico, com maior poder aquisitivo e que optaria pela compra de um leite “*premium*”, mas também com o intuito de atender o consumidor restrito devido ao desconforto gastrointestinal (MilkPoint, 2021b).

**Figura 14** – Leite A2 da Xandô.



Fonte: Xandô, 2023.

Na Feira Internacional de Negócios em Supermercados (APAS), em 2022, foi anunciada uma das últimas inovações mais importantes para o setor de laticínios no Brasil: a primeira embalagem cartonada asséptica do leite A2A2 (Figura 15). A recente aposta foi uma estratégia realizada pela Piracanjuba, marca da Laticínios Bela Vista, onde possuem uma segurança muito rígida. Tal empresa dispõe de rebanhos selecionados geneticamente e de padrões de certificação, assegurando origem e rastreabilidade (MilkPoint, 2022).

**Figura 15** – Leite A2A2 de embalagem cartonada da Piracanjuba.



Fonte: Piracanjuba, 2022.

Já é possível encontrar este produto em diversos supermercados e estabelecimentos de grandes e pequenas cidades do país. O leite UHT é semidesnatado, com 2,1% de gordura e utiliza a tecnologia de envase da Tetra Pak, com caixinhas assépticas de 1 litro. Para mais, a empresa garante que a embalagem cartonada preserva o sabor, a qualidade e os nutrientes sem a necessidade de refrigeração antes de sua abertura, além de ser a melhor escolha do ponto de vista ambiental, uma vez que são recicláveis (Piracanjuba, 2022).

Em 2023, as inovações continuaram neste mercado. Em fevereiro, foi a vez da Italc, uma das maiores empresas de lácteos do país, de origem 100% nacional, lançar seu leite A2A2, envasado em embalagem cartonada em parceria com a Tetra Pak (Figura 16) (Italc, 2023).

**Figura 16** – Leite A2A2 de embalagem cartonada da Italc.



Fonte: Italc, 2023.

Mais uma vez, a Piracanjuba investiu em um novo produto para expandir seu portfólio: o Leite UHT A2 Zero Lactose. Essa inovação apresenta os mesmos benefícios do leite A2A2, de fácil digestão, e combina a característica de ser zero lactose, tornando-o adequado para consumo por pessoas com intolerância à lactose (Figura 17) (Piracanjuba, 2023a). O novo Leite UHT A2 zero lactose da Piracanjuba é envasado em embalagem Tetra Pak, formada por seis camadas de proteção que garantem a segurança do alimento, sendo 100% reciclável pois é fabricada com papel certificado FSC, assegurando maior sustentabilidade do produto (Piracanjuba, 2023a).

**Figura 17** – Leite A2A2 Zero Lactose de embalagem cartonada da Piracanjuba.



Fonte: Piracanjuba, 2023a.

Em recentes pesquisas de mercado, foi revelado que a comercialização de leite A2A2 é um ótimo negócio para investidores e fabricantes. De acordo com um relatório divulgado pela *Market Research Future*, há projeção de um notável crescimento (comercialização) com Taxa de Crescimento Anual Composta (CAGR) de 18,94% prevista para o período até 2030, atingindo US\$ 26,9 bilhões (Lyubomirova, 2022). Em 2022, a empresa canadense *Precedence Research* estimou que o valor do mercado mundial de produtos derivados do leite A2A2 atingiu a cifra de 8 bilhões de dólares. As previsões para o ano 2030 indicam que esse valor deverá crescer consideravelmente, chegando a aproximadamente 25 bilhões de dólares (Precedence Research, 2021).

No Brasil, o segmento de leite A2A2 está estimado em cerca de R\$ 100 milhões anuais, menos de 1% do mercado de leite. De acordo com Janke, dirigente da Agrindus, a expectativa é que, com mais divulgação, o consumo do produto passe a crescer em torno de 20% ao ano (EMBRAPA, 2023). Nessa direção, o leite com a variante A2 poderá ser não apenas uma opção alimentar saudável para os consumidores, mas também um instrumento para promover o desenvolvimento regional, proporcionando maior agregação de valor e motivação aos pequenos produtores (Polastrini, 2022).

Contudo, muitos consumidores ainda não têm conhecimento sobre a variante A2, o que resulta em falta de interesse em adquiri-lo (Bisutti, *et al.* 2022). Assim, é necessário percorrer um trajeto que envolve conscientizar os consumidores a respeito do leite A2A2, de forma a estimular seu interesse (Fernández-Rico *et al.*, 2022).

### **3.7. Derivados de leite A2A2**

O leite A2A2 pode não ser a melhor escolha para a produção de certos derivados, devido algumas divergências em suas propriedades (Ipsen & Otte, 2004). Contudo, o mercado demonstra que é possível encontrar diversos produtos derivados lácteos produzidos através do leite contendo somente a  $\beta$ -caseína A2.

No ano de 2018, a Nestlé lançou uma marca, intitulada como *Illuma*, com o objetivo de ter uma linha de formulação infantil que utiliza a proteína  $\beta$ -caseína A2, onde foi disponibilizada na China, Austrália e Nova Zelândia (Figura 18). O produto compete diretamente com as outras formulações infantis da marca *a2 Milk Company*, muito conceituada no mercado mundial (MilkPoint, 2018).

**Figura 18** – Formulação infantil da Nestlé comercializado no Ocidente.



Fonte: MilkPoint, 2018.

A Piracanjuba lançou recentemente, o leite em pó A2A2, opção versátil, prática e segura para quem quer aproveitar os benefícios do produto (Figura 19). O produto apresenta diversos benefícios como a fácil dissolução e digestão, mesma quantidade de proteínas do leite convencional, rico em zinco e em vitaminas A, C e D. Além disso, possui o selo da *Integral Genesis Group*, como todos os seus produtos A2, que assegura que o leite é derivado apenas de vacas com genótipo A2 (Piracanjuba, 2023b).

**Figura 19** – Leite A2A2 em pó da Piracanjuba.



Fonte: Piracanjuba, 2023b.

Uma das marcas pioneiras do Brasil em leite A2A2, a Letti A<sup>2</sup>, como já citada anteriormente, possui um grande portfólio em derivados lácteos produzidos somente com a  $\beta$ -caseína A2 e 100% feitos em sua fazenda. A linha conta com manteiga, queijos, doce de leite, creme de leite fresco, coalhada natural e saborizada, entre outros (Figura 20).

**Figura 20** – Produtos lácteos da Letti A<sup>2</sup>.



Fonte: Fresh Mania, 2023.

Os laticínios Bom Destino, localizados na Zona Rural de Morro do Ferro (Distrito de Oliveira – MG), são especializados na fabricação, comercialização e distribuição de produtos de alta qualidade feitos com leite de búfalas. Como membros da ABCB (Associação Brasileira dos Criadores de Búfalos), o grupo ostenta o Selo de Pureza, assegurando aos consumidores a produção de laticínios autênticos, de excelência e com matéria-prima rigorosamente selecionada, sendo totalmente derivados de leite de búfala (Bom Destino, 2023a). A empresa se encarrega da produção de uma ampla variedade de produtos lácteos exclusivamente provenientes de búfalas A2A2. Dessa forma, é possível encontrar em supermercados uma gama de itens, tais como creme de leite, manteiga, diferentes tipos de queijos, creme de ricota, doce de leite, produtos sem lactose, entre outras opções (Figura 21).

**Figura 21** – Derivados lácteos da marca Bom Destino.



Fonte: Bom Destino, 2023b.

Um estudo realizado por Pereira (2022) envolveu a aplicação de um questionário a fim de avaliar a percepção e consumo de leite e derivados lácteos, relacionando informações de perfil sociodemográfico com o perfil dos consumidores. Pode-se averiguar pela frequência de consumo em 43,8% dos avaliados consomem produtos lácteos diariamente, e cerca de 52% dos consumidores relataram sentir desconfortos digestivos em tal ato. Esse desconforto está associado a intolerância à lactose, como também a respostas adversas do organismo quanto a produção de BCM-7 a partir da  $\beta$ -caseína A1, onde ambas comorbidades resultam em grande produção de gases e produtos de fermentação, piorando a situação da motilidade gastrointestinal.

O estudo também indicou que 26,4% dos entrevistados relataram obter conhecimento parcial sobre leite A2A2 e 3,5% disseram ter conhecimento total. Quanto aos derivados de leite A2A2 como iogurte e queijos, 75,6% disseram não ter conhecimento e 21,4% relataram conhecer parcialmente. Além do mais, os consumidores consideraram o leite da variante A2 superior em qualidade e saudabilidade quando comparado ao leite A1, fator que se deve a alegação de que o leite A2A2 apresenta melhor digestão e menos desconfortos intestinais, relacionando aspectos nutricionais que atraem os consumidores (Pereira, 2022).

O leite da variante A2 alcançou maior intenção de compra e a maioria dos entrevistados estariam dispostos a pagar um preço maior pelo produto. Este estudo demonstrou que esse novo mercado requer uma intensificação nas pesquisas, divulgação e estratégias de *marketing*, com a finalidade de disseminar informação e visibilidade sobre o produto, fazendo com que o consumidor assimile sua proposta e custo-benefício (Pereira, 2022).

### **3.8. Legislação do leite A2A2**

As normas que dizem respeito à rotulagem de alimentos prontos para consumo incorporam uma abundância de informações e diretrizes destinadas à indústria de alimentos, com o propósito de fornecer ao consumidor de forma transparente detalhes sobre as características dos produtos alimentícios em sua dieta (Brasil, 2018). Entretanto, até o momento, não existem legislações vigentes no tocante à produção e processamento do leite A2A2 (Pereira, 2022).

Desde 2019, o MAPA, de acordo com o Ofício 679/2019, permitiu aos produtores de leite A2A2 aderir a expressão 'leite de vacas A2A2', assegurando a origem do leite no Brasil (Brasil, 2021). No entanto, essa informação carece de detalhes e não oferece o suficiente para

permitir que os consumidores compreendam e distingam os produtos A2 de outros, o que pode, consequentemente, suscitar incertezas durante o processo de aquisição (Abraleite, 2019).

Ademais, no ano de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução nº 4.769, de 22 de dezembro, a qual proíbe a propaganda do produto “Leite produzido a partir de vacas com genótipo A2A2”. A medida foi motivada considerando a identificação de propagandas irregulares na internet do produto. Sendo assim, a alegação de propriedade funcional aprovada para esse alimento pela Anvisa é: "*O leite produzido a partir de vacas com genótipo A2A2 não promove a formação de BCM-7 (betacasomorfina-7), que pode causar desconforto digestivo*" e não guarda qualquer relação com alergias alimentares ou outras condições e agravos à saúde (Brasil, 2021). Esse suporte e incentivo da produção e rotulagem, impulsionou ainda mais a produção do leite A2A2 no país, determinando a inserção de leite de vacas A2A2 no portfólio das maiores fazendas produtoras de leite no estado de São Paulo, e facilita ainda mais a compreensão do consumidor (Pereira, 2022).

Para assegurar que o leite ou qualquer produto derivado de laticínios contenha exclusivamente caseínas A2 em sua formulação, foi introduzida a certificação "VACAS A2A2" (Figura 22). Essa certificação é um distintivo que confirma que as fazendas e empresas certificadas estão habilitadas para a produção e comercialização de leite e seus derivados provenientes de vacas com o genótipo A2A2. A partir do ano de 2019, iniciou-se a comercialização do leite e produtos A2, em que a marca Letti A<sup>2</sup> adquiriu o 1º selo A2A2. Através deste selo, é possível englobar a totalidade dos aspectos relacionados à origem, rastreabilidade e pureza do leite (Beba Mais Leite, 2022).

**Figura 22** – Selo VACAS A2A2.



Fonte: Beba Mais Leite, 2022.

A participação no programa é uma escolha voluntária feita pela fazenda ou laticínio que deseja obter a certificação. No entanto, é uma decisão estratégica da empresa, uma vez que

permite assegurar a procedência de seus produtos e criar valor adicional, ao mesmo tempo em que conquista um novo segmento de mercado e novos clientes (Beba Mais Leite, 2022).

Até o momento, o movimento "#BEBAMAISLEITE" não possui regulamentação oficial na legislação brasileira. Todavia, essa certificação foi estabelecida como uma colaboração entre o projeto independente "Beba Mais Leite", cuja missão é incentivar o consumo de produtos lácteos, e a *Genesis Group*, uma empresa de certificação especializada na indústria agroalimentar. Essa certificação é fundamentada em pesquisas realizadas por instituições de ensino e organizações de pesquisa (Beba Mais Leite, 2022).

O projeto independente "Beba Mais Leite" detém a responsabilidade e atua como guia técnico para o selo, enquanto a *Genesis Group* detém a autoridade para conceder ou negar a certificação, tendo o poder de aprovar ou rejeitar fazendas e indústrias que tenham solicitado o selo, conforme descrito no documento em questão (Beba Mais Leite, 2022). Um exemplo concreto é o leite Piracanjuba, que ostenta o selo da Integral Certificações, com auditorias conduzidas pelo *Genesis Group*.

#### 4. METODOLOGIA

Para a análise bibliométrica, optou-se por utilizar a base de dados WoS, dada a abundância de publicações científicas disponíveis sobre o tema. A busca foi realizada em novembro de 2023 a fim de compilar publicações científicas contendo a consulta de busca no título, resumo e/ou palavras-chave dos documentos. Os critérios de inclusão dos artigos da base WoS foram categorizados com base em diversos temas, incluindo o número de publicações por ano, área de pesquisa, países, e tipo de documento. Sendo assim, foi realizada uma busca utilizando os termos "*beta-casein*" e "*A2 beta-casein or A1 beta-casein*" para encontrar publicações científicas relacionadas ao leite contendo exclusivamente a variante A2 de  $\beta$ -caseína ou leite sem  $\beta$ -caseína A1. Sobretudo, os termos foram empregados em inglês para ampliar a abrangência das pesquisas.

Para avaliação da análise bibliométrica, foi empregado o *VOSviewer software (Java version 1.8.0-261)*, um programa de computador especializado em exibir mapas bibliométricos de grande escala e de fácil interpretação, para analisar as palavras-chave associadas à análise bibliográfica, proporcionando uma rápida visão do conteúdo principal. No manuseio desse *software*, o WoS foi empregado como banco de dados, utilizando as palavras-chave "*milk A2* ou *A2A2*". Essa estratégia busca conduzir uma pesquisa específica voltada para o leite A2A2,

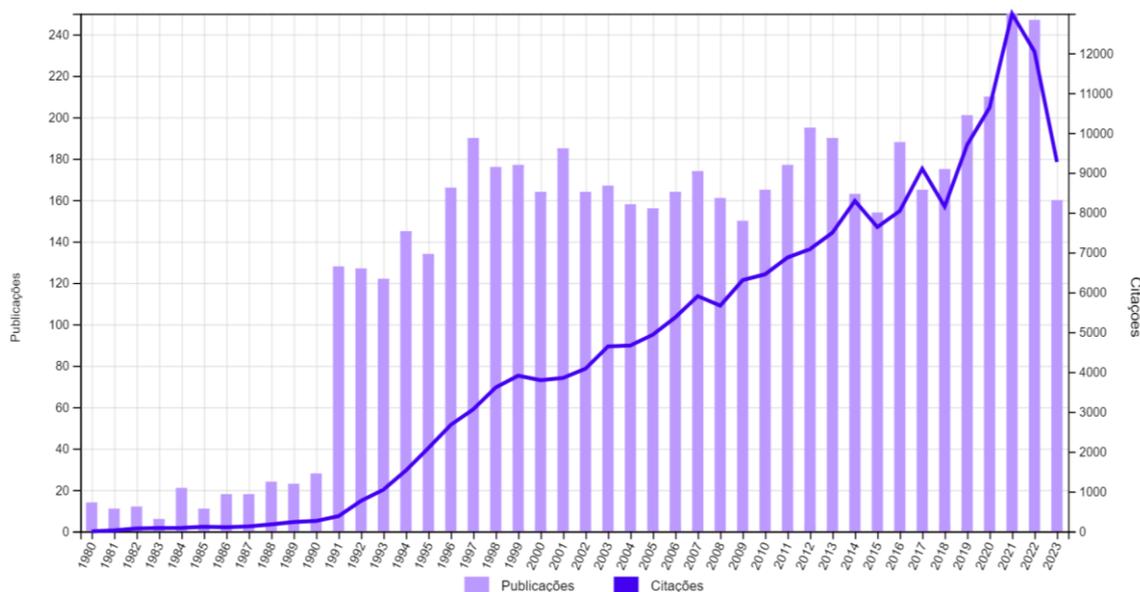
com o objetivo de abranger e analisar um número mais amplo de documentos relacionados ao tema.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Avanço no número de publicações

Um total de 6.008 documentos foram encontrados no banco de dados WoS (Coleção Principal) relacionados à “*beta-casein*” em títulos, resumos ou palavras-chave. Nenhum documento anterior a 1945 mencionava esse tema, e a quantidade de documentos era baixa até a década de 1980 (Figura 23). A partir dos anos 90, houve um aumento exponencial, com notável crescimento na década de 2000. Posteriormente, a tendência foi de aumento constante, com algumas diminuições possivelmente ligadas a mudanças nos setores agrícola e alimentar.

**Figura 23** – Número de artigos publicados *versus* citações de acordo com o título “*beta-casein*” desde 1980 até novembro de 2023.

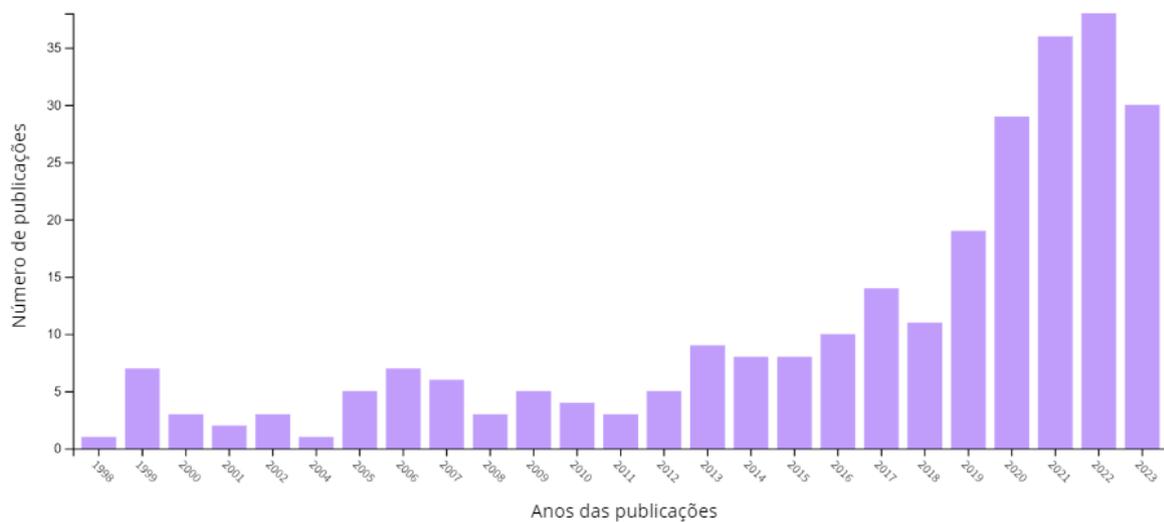


Fonte: Web of Science, 2023.

A pesquisa utilizando os termos “*A2 beta-casein* ou *A1 beta-casein*” em títulos, resumos ou palavras-chave resultou em 292 documentos, representando uma parcela consideravelmente menor do total de documentos relacionados à  $\beta$ -caseína (Figura 24) correspondendo a apenas 4,86% do total de documentos. Essa baixa representação pode ser atribuída principalmente ao fato de que somente após 2010 houve aumento notável de

publicações de revisões que abordam as implicações das variantes de  $\beta$ -caseína para a saúde humana, indicando a novidade da pesquisa sobre  $\beta$ -caseína A2 e leite A2A2. Foi nos anos de 2019 e 2020 que se registrou o início do ápice no número de publicações relacionadas a esse tema (Figura 24) (Dhasmana *et al.*, 2021; Daniloski *et al.*, 2022; Leischner *et al.*, 2021).

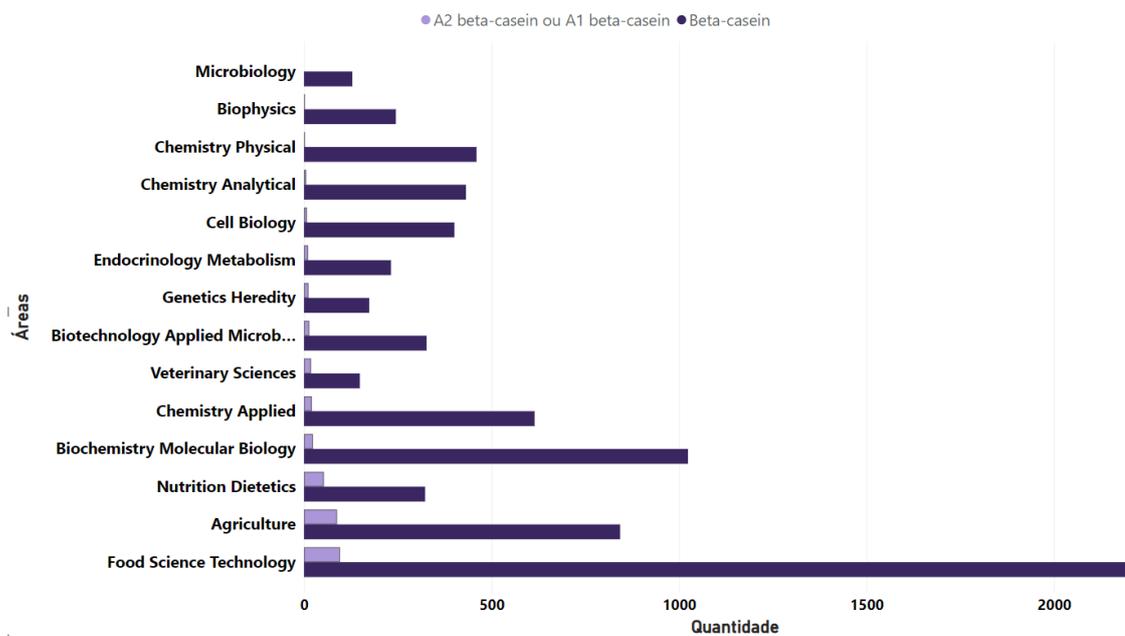
**Figura 24** – Número de artigos publicados de acordo com o título “A2 *beta-casein* ou A1 *beta-casein*” desde 1998 até novembro de 2023.



Fonte: Web of Science, 2023.

Segundo estudo realizado por Jiménez-Montenegro *et al.* (2022), os dados analisados estão em conformidade com os mesmos termos até fevereiro de 2022, na qual foram encontrados 618 documentos no WoS, porém abrangendo além do *Core Collection*. Resultado semelhante foi alcançado com os documentos descobertos para o termo “A2 *beta-casein* ou A1 *beta-casein*” que corresponderam a 5,93% do total de arquivos relacionados à  $\beta$ -caseína. De acordo com a categorização da WoS, as publicações na pesquisa sobre  $\beta$ -caseína abrangeram um total de 118 categorias, representando diversas áreas temáticas. Contudo, é notável que apenas 41 dessas categorias apresentaram mais de 500 publicações relacionadas à  $\beta$ -caseína (Figura 25).

**Figura 25** – Principais áreas de pesquisa relacionadas aos termos “ $\beta$ -casein” e “A2 beta-casein ou A1 beta-casein”.



Roxo: termos pesquisados “ $\beta$ -casein”; Lilás: termos pesquisados “A2 beta-casein ou A1 beta-casein”.  
Fonte: Autores, 2023.

O gráfico destaca as áreas de pesquisa mais relevantes para os termos pesquisados, com o número absoluto de publicações em cada área. As áreas no gráfico são dimensionadas proporcionalmente ao número de publicações em relação ao total de publicações de cada área de pesquisa e a representação se concentra nas 14 áreas mais importantes. Em ambos os campos, “ $\beta$ -casein” e “A2 beta-casein ou A1 beta-casein”, o maior número de publicações foi da área de *Food Science Technology*, que possui 2219 mil e 96 documentos de pesquisas, respectivamente. A maioria dos artigos encontrados nesta sessão estão associados à composição físico-química do leite A2A2 e às aplicações da  $\beta$ -caseína na indústria de alimentos.

Em destaque também, as áreas de *Agriculture* e *Biochemistry*, em que na consulta apontaram artigos relacionados à capacidade da  $\beta$ -caseína como agente de clonagem e também, citados em análises sobre a diferença entre a posição dos alelos da  $\beta$ -caseína A2 em bovinos, caprinos e bubalinos. Entretanto, no caso da pesquisa sobre  $\beta$ -caseína, o número de publicações recuperadas em *Agriculture* foi maior do que em *Biochemistry*, contrário aos resultados observados no campo de pesquisa da  $\beta$ -caseína A2.

Na área de *Nutrition* foram encontrados cerca de 323 e 53 documentos nos campos de “ $\beta$ -casein” e “A2 beta-casein ou A1 beta-casein”, respectivamente. Os assuntos mais citados

foram relacionados à comparação dos efeitos gastrointestinais e à intolerância à lactose entre os leites contendo a  $\beta$ -caseína A2 e A1. Os demais documentos estão concentrados nas diversas áreas de pesquisas como *Veterinary Sciences*, *Chemistry Applied*, *Cell Biology*, *Genetics Heredity*, *Chemistry Physical*, entre outras.

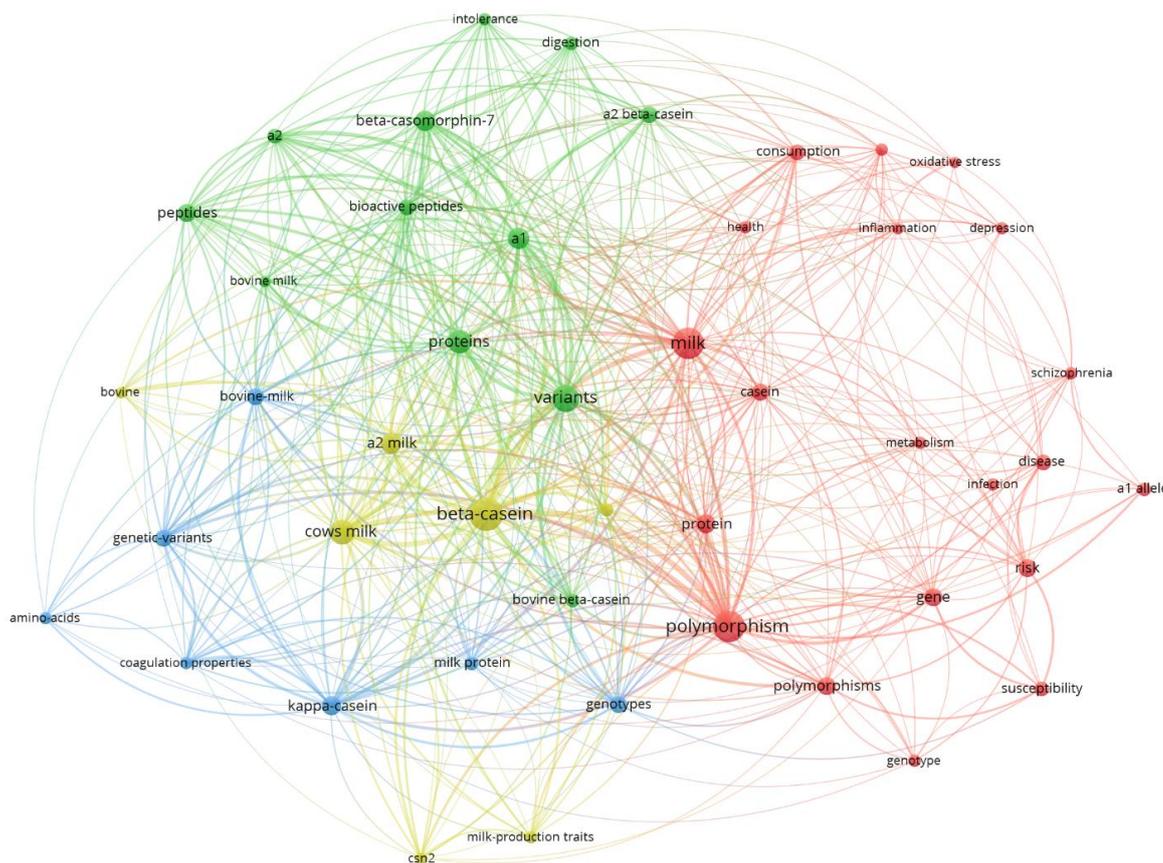
## 5.2. Análise bibliométrica

A análise bibliométrica é caracterizada como uma abordagem quantitativa e estatística, na qual busca medir os índices de produção e disseminação do conhecimento científico (Araújo, 2006). Potter (1981) a define como a mensuração de padrões de comunicação escrita, incluindo autores. São muitos os seus benefícios, cuja técnica é comumente usada para identificar autores produtivos, encontrar paradigmas na ciência, prever as tendências de publicação e destacar periódicos relevantes (Hayashi, 2013).

Existem diversas bases de dados bibliométricas empregadas na análise, tais como *Web of Science (WoS)*, *Google Scholar* e *Scopus*. Após realizar uma análise abrangente em vários bancos de dados, como *Scopus*, foi constatado que o número de artigos relacionados à  $\beta$ -caseína A2 recuperados foi significativamente menor em comparação com os resultados obtidos através do WoS ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)). Pesquisas demonstram que o WoS é uma base de referência mundial que reúne informação científica publicada e de citação de um vasto conjunto de periódicos de alta relevância, além de ser amplamente utilizada para estudos bibliométricos (Pranckutė, 2021; Zhu and Liu, 2020). Ainda, vale destacar que o número de citações de uma publicação científica reflete o impacto relativo que ela exerce sobre a comunidade científica como um todo (Van Eck *et al.*, 2010).

Para explorar as direções de pesquisa na área do leite A2A2, o *software VOSviewer* foi empregado para determinar as palavras-chave mais significativas neste domínio. Embora esse programa seja comumente recomendado para análises mais extensas, envolvendo entre 1.000 e 5.000 documentos, ele também se mostra útil em análises mais restritas (Van Eck & Waltman, 2010). Os termos representados no mapa (Figura 26) são caracterizados pelo tamanho do círculo sob a palavra, na qual é diretamente proporcional à sua frequência de ocorrência na literatura.

**Figura 26** – Termos mais utilizados em artigos publicados sobre a leite A2A2 de acordo com o software *VOSviewer*.



Fonte: *VOSviewer*, 2023.

As nuvens de termos são representações visuais que destacam a frequência e a relação entre termos em um conjunto de dados, neste caso, relacionados a pesquisas mundiais sobre a  $\beta$ -caseína A2. Cada termo é exibido como um círculo (*cluster*), sendo que o tamanho indica a frequência do termo em publicações científicas, conforme mencionado mais de 12 vezes. O agrupamento de termos é apresentado em quatro *clusters*, cada um representado por uma cor distinta, ajudando a visualizar e identificar padrões nas palavras-chave mais relevantes nas pesquisas sobre a  $\beta$ -caseína A2.

No primeiro *cluster*, identificado pela cor verde, os termos “*proteins*”, “*variants*”, “*peptides*”, “*A1*”, “*beta-casomorphin-7*” são os mais destacados, em seguida “*A2 beta casein*”, “*intolerance*”, “*digestion*” “*A2*” e “*bioactive peptides*”. Os termos presentes nesse *cluster*, estão diretamente relacionados, já que o peptídeo BCM-7 é formado na presença da fração proteica de  $\beta$ -caseína da variante A1, causando efeitos adversos aos consumidores intolerantes associados ao consumo do leite contendo  $\beta$ -caseína A1. Para mais, de acordo com pesquisas

citadas anteriormente, diversos sintomas associados ao consumo de leite que contém  $\beta$ -caseína A1 estão relacionados com os indicativos de intolerância à lactose (Sun *et al.*, 2016).

No *cluster* amarelo, os termos em destaque são “*beta-casein*” e “*cows milk*”, e em seguida “*A2 milk*” e “*bovine*”, que representam a conexão entre os assuntos de consumo de leite oriundo de bovinos, correlacionando com a frequência de  $\beta$ -caseína na produção de leite A2A2.

No *cluster* azul, os termos em destaque são “*genetic-variants*”, “*bovine-milk*”, “*genotypes*”, e em seguida “*amino-acids*” e “*bovine*”. É possível observar que há conexão entre os termos genéticos. Estas pesquisas enfatizaram a relação entre os principais genes responsáveis pela síntese da proteína do leite, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento de características essenciais do leite, tais como os teores de proteína e gordura. Essa abordagem reflete o interesse contínuo na compreensão e aprimoramento das características genéticas que impactam a qualidade do leite produzido. Além disso, o termo apresentado como “*kappa-casein*” reflete os polimorfismos da proteína do leite, na qual tem sido frequentemente estudada em conjunto com a  $\beta$ -caseína A1 e A2 (Caroli *et al.*, 2004).

Por último, dos termos em vermelho, destaca-se, “*milk*”, “*polimorphism*” “*protein*”, “*casein*”, “*gene*”, “*a1 allele*” e “*consumption*”, aparecendo posteriormente as palavras-chave “*inflammation*”, “*metabolism*”, “*risk*”, “*susceptibility*”. Esses conceitos são mais amplos, e são frequentemente estudados em conjunto, já que englobam diversas denominações associadas ao consumo e produção de leite A2A2, e principalmente os polimorfismos da proteína do leite.

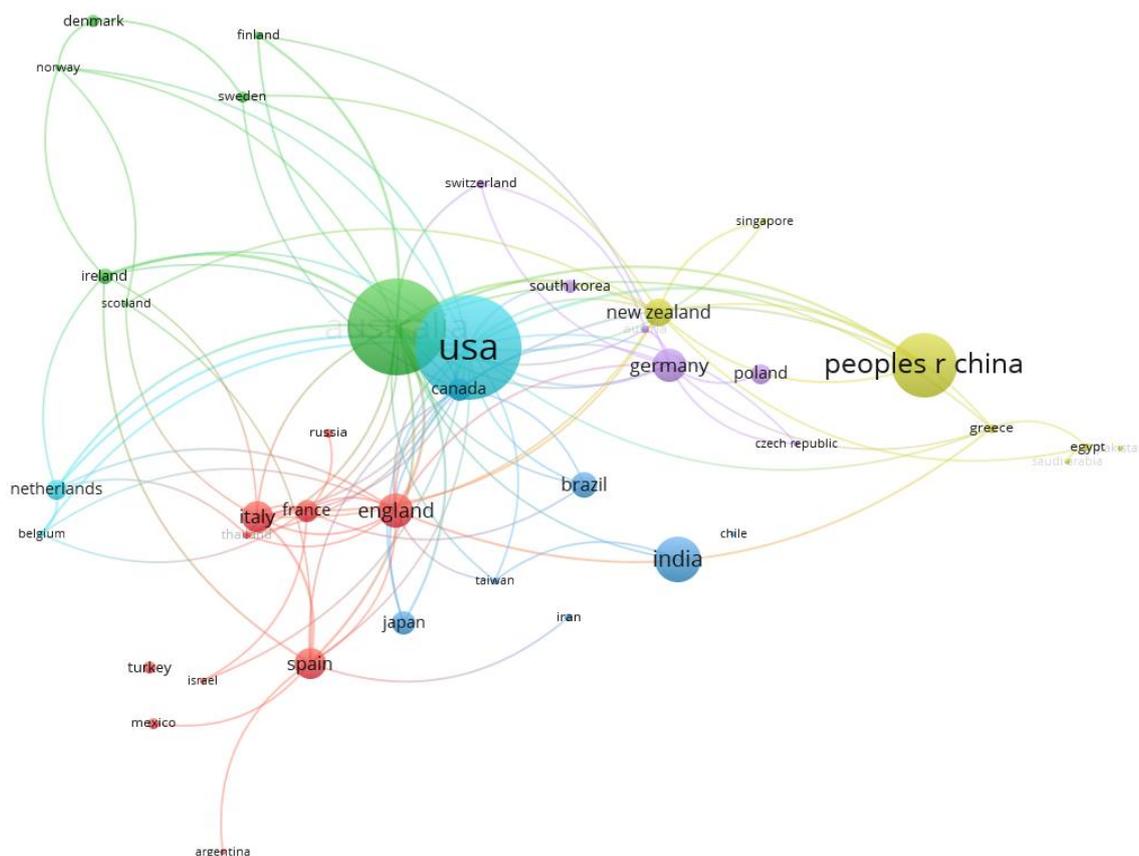
A diversidade observada nas frequências genótípicas para o gene CSN2 em raças bovinas em todo o mundo pode ser atribuída às políticas locais de criação e a diversos cruzamentos. Essas práticas provavelmente visam aumentar as características de produção de leite nas populações de gado. Portanto, a presença frequente desses termos indica um interesse significativo na compreensão das variações genótípicas em raças bovinas e em como essas variações podem ser influenciadas por estratégias específicas de criação e cruzamento.

O termo “*beta-casomorphin-7*” (BCM-7) está categorizado no *cluster* verde, mas apresenta uma proximidade significativa com o *cluster* vermelho, estabelecendo numerosas conexões com os termos citados. Essa associação é provavelmente resultado do considerável número de revisões no campo de pesquisa sobre a  $\beta$ -caseína A1 e A2, nas quais houve uma ênfase na descrição da relação entre o BCM-7 e possíveis efeitos adversos à saúde, como problemas gastrointestinais (Alfonso *et al.*, 2019; Asledottir *et al.*, 2018), doenças cardíacas, diabetes e autismo (De Gaudry *et al.*, 2019; Kaskous, 2020). No entanto, é importante destacar que o número de ensaios clínicos envolvendo seres humanos permanece limitado, o que impede

conclusões definitivas (Jianqin *et al.*, 2016; Deth *et al.*, 2016). Portanto, são necessários mais estudos para oferecer uma compreensão mais aprofundada sobre os potenciais efeitos do BCM-7 na saúde humana.

Estudos sobre a  $\beta$ -caseína A2 foram conduzidos em 41 países distintos, destacando-se como um campo de pesquisa recente e especializado. Sendo assim, os países relevantes na pesquisa estão representados na Figura 27.

**Figura 27** – Países mais frequentes de acordo com os artigos publicados sobre o leite A2A2.



Fonte: VOSviewer, 2023.

Os países Austrália e Estados Unidos foram dois dos principais com maior quantidade de publicações referentes a  $\beta$ -caseína A2 com 120 e 130 publicações. Os Estados Unidos possuem um grande potencial em termos de publicações relacionadas à  $\beta$ -caseína, possivelmente devido à sua grande dimensão, população e extensa rede de afiliações e fontes. A predominância da raça bovina holandesa, que produz leite com elevada concentração de  $\beta$ -caseína A1, em comparação com raças como a Guernsey, que gera leite rico em  $\beta$ -caseína A2, destaca-se como um ponto de interesse nos estudos nesse país. A agrupação de ambos os tipos

de leite significa que a maioria da população americana consome leite com níveis elevados de  $\beta$ -caseína A1, intensificando o interesse na compreensão das implicações dessa fração para a saúde humana (Bell; Grochoski; Clarke, 2006).

Adicionalmente, a concessão de uma licença exclusiva em 2003 pela *The A2 Milk Company* à *Ideasphere Incorporation* (ISI), com sede nos EUA, para comercializar produtos sem  $\beta$ -caseína A1 na América do Norte, impulsionou o aumento significativo de estudos sobre  $\beta$ -caseína A1 e A2. Esses estudos refletem o potencial impacto desses produtos no mercado (Haq, 2020).

Na Europa, em países líderes na produção de leite como Inglaterra, Espanha, Itália, Alemanha e Irlanda há diversos estudos sobre  $\beta$ -caseína A2 representando o número de publicações respectivamente: 43, 39, 39, 42 e 20. Essas nações, representando a maioria da produção de leite na União Europeia, evidenciam um interesse significativo em adaptar-se às mudanças no mercado de laticínios e promover inovações, como o leite A2A2 (De Poi *et al.*, 2020).

Um extenso conjunto de estudos originou-se na Austrália (120 publicações) e Nova Zelândia (35 publicações), liderados pela *a2 Milk Company*. Fundada em 2003 em Auckland, Nova Zelândia, a empresa também tem uma sede na Austrália. Desde então, o leite A2A2 é comercializado como uma marca *premium*, com conteúdo natural de proteínas, nos países de origem e mundialmente, com destaque para os Estados Unidos. Vários estudos, conduzidos em universidades em colaboração com a empresa, indicam que o consumo de leite contendo a variante A2 pode aliviar os sintomas gastrointestinais da intolerância ao leite. No entanto, é crucial realizar mais pesquisas com diversas perspectivas para compreender melhor as implicações da caseína A1 e A2 para a saúde humana (Woodford *et al.*, 2014; He *et al.*, 2017).

A Índia, também se destacou com 57 publicações no país que além de ser o primeiro consumidor de leite, possui um interesse significativo em estudar os polimorfismos da  $\beta$ -caseína em raças bovinas locais, fato que resultou em um grande número de publicações no país. Análises genótípicas indicaram que as raças nativas indianas têm uma alta frequência do alelo A2 favorável, isso posiciona o país como uma importante fonte para atender à crescente demanda global por leite A2A2 (Sodhi *et al.*, 2022).

No Brasil foram reconhecidas 32 publicações relacionadas ao leite da variante A2, indicando que em nosso país há pesquisas em destaque quanto a este assunto. A compreensão profunda das preferências dos consumidores e da concorrência de preços é fundamental para atender à demanda por esse produto diferenciado. Além disso, a identificação de raças e a

seleção de animais para a produção de leite A2A2 são cruciais tanto para a saúde pública quanto para a produção animal (De Poi *et al.*, 2020).

### **5.3. Estudos com maior número de citações**

A maioria dos estudos mais citados na área de pesquisa da  $\beta$ -caseína A2 tinha uma postura a favor ou contra o consumo dessa categoria de produtos lácteos e a mesma busca foi realizada com os termos "*A2 beta-casein* ou *A1 beta-casein*". Dessa maneira, foi feito um levantamento bibliográfico com os resultados classificados por número de citações, destacando assim os estudos mais influentes nesse campo. A Tabela 5 apresenta uma lista de artigos relacionados a temas de saúde na pesquisa da  $\beta$ -caseína A2, cada um acumulando mais de 70 citações.

**Tabela 5** – Resultado do levantamento bibliográfico.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Número de Citações</b>
Kaminski <i>et al.</i>	2007	Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health	196
McLachlan	2001	$\beta$ -casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses	132
Sun <i>et al.</i>	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 cows' milk	104
Truswell	2005	The A2 milk case: a critical review	93
Pal <i>et al.</i>	2015	Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose	87
De Noni	2008	Release of $\beta$ -casomorphins 5 and 7 during simulated gastro-intestinal digestion of bovine $\beta$ -casein variants and milk-based infant formulas	82
Otte <i>et al.</i>	2007	Fractionation and identification of ACE-inhibitory peptides from $\alpha$ -lactalbumin and $\beta$ -casein produced by thermolysin-catalysed hydrolysis	80
Brooke-Taylor <i>et al.</i>	2017	Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2 $\beta$ -Casein	76

Fonte: Autores, 2023.

Dos 8 estudos mais citados, 6 concluíram que a escolha da  $\beta$ -caseína A2 é preferível em relação à  $\beta$ -caseína A1. Sendo assim, desses dois estudos, Otte *et al.* (2007) não abordaram essa comparação, e, conseqüentemente, não fez considerações sobre a superioridade entre as diferentes variações de  $\beta$ -caseína. Além disso, pesquisas realizadas por Truswell (2015), sugerem que não existem evidências convincentes ou mesmo prováveis de que a beta-caseína A1 do leite de vaca tenha qualquer impacto adverso em humanos.

Esses estudos associaram a  $\beta$ -caseína A2 a potenciais benefícios para a saúde em diversas populações, incluindo ao combate à doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, problemas gastrointestinais, entre outros (Brooke-Taylor *et al.*, 2017). Alguns pesquisadores afirmaram também que a presença da variante A2 torna os produtos lácteos melhor digeríveis, especialmente para indivíduos com intolerância ao leite, pois o consumo da variante A1 pode resultar em dor abdominal e alterações na consistência das fezes (Sun *et al.*, 2016; Pal *et al.*, 2015). Além disso, as pesquisas indicam que os estudos ainda estão em estágio inicial e demandam maior atenção, bem como o desenvolvimento de artigos com dados que demonstrem maior precisão e aprimoramento (McLachlan, 2011; Sun *et al.*).

Em suma, a análise sugere uma possível correlação entre resultados positivos e a quantidade de citações para o consumo de  $\beta$ -caseína A2, com exceção de um artigo. Contudo, relatórios oficiais indicam que ainda não há evidências suficientes para alterar as recomendações dietéticas ou estabelecer uma relação clara entre a ingestão de BCM-7 e a etiologia das doenças propostas (Swinburn, 2004).

## 6. CONCLUSÃO

O presente trabalho abordou diversos assuntos referentes ao leite bovino, ramificando sobre seu histórico, variação genética da  $\beta$ -caseína, composição, consumo, propriedades, e tendências de mercado. Para intensificar as pesquisas e avaliações sobre o leite A2A2, a análise bibliométrica trouxe dados quantitativos de pesquisas científicas publicadas envolvendo o tema em questão, permitindo mensurar a frequência de publicações, pesquisadores, instituições, países, e possíveis investimentos da área.

Foi possível concluir que o consumo de leite que contém a variante A1 da  $\beta$ -caseína, pode causar desconforto gastrointestinal a partir da liberação de BCM-7 durante a sua digestão. Entretanto, os estudos clínicos devem ser intensificados, a fim de compreender a sensibilidade de cada indivíduo e dos estados de motilidade intestinal nas reações observadas após o consumo. Além disso, destacou-se a importância da obtenção e processamento de leite A2A2, como uma alternativa dietética para indivíduos com histórico de desconfortos digestivos ou alergia ao leite, considerando ainda que esse alimento é uma fonte significativa de nutrientes para a dieta humana.

Os produtos de leite A2A2 que são comercializados possuem alto rigor de controle de qualidade e rastreabilidade, e alguns apresentam a utilização de selos que certificam e garantem a presença exclusiva de caseínas A2, assim como a habilidade da fazenda operar apenas com

vacas com o genótipo A2A2. Por isso, ficou evidente que esse segmento está em contínuo desenvolvimento e apresenta grande potencial no mercado, incluindo a fabricação de produtos derivados, tais como iogurtes, manteiga, coalhada, leite fermentado, entre outros.

O estudo bibliométrico destacou que o aumento de estudos sobre a  $\beta$ -caseína A2 salienta a importância de investigações adicionais neste domínio, dado que há uma considerável divergência entre os resultados dos artigos referentes às propriedades do leite A2A2 em comparação com a variante A1. Consequentemente, tornou-se claro que é essencial realizar mais estudos no segmento das propriedades físico-químicas, tecnológicas e organolépticas do leite A2A2, visando aprimorar o desenvolvimento dos produtos lácteos e melhorar a precisão dos dados disponíveis.

Além disso, foi possível notar que as informações quanto às propriedades do leite A2A2 não são conhecidas por grande parte da população, fator que prejudica a sua comercialização. Soma-se ainda, a dificuldade de compreensão de termos técnicos e científicos divulgados em *marketing* e embalagens, juntamente com faixas de preço de venda mais elevadas quando comparadas ao leite convencional. O combate à desinformação sobre alimentos é uma pauta que está sempre em discussão, tornando-se uma necessidade social, já que informações sem embasamento científico são divulgadas em mídias de comunicação com maior velocidade. Sugere-se promover parcerias entre empresas, institutos de pesquisa e profissionais da área da saúde para aprimorar as evidências já disponíveis e publicando-as de forma compreensível e acessível ao público geral.

## 7. REFERÊNCIAS

A2 MILK COMPANY. **Products: Milk Hershey's a2**. a2 Milk Company, 2023. Disponível em: <<https://a2milk.com/products/hersheys-a2-milk>>. Acesso em: 27 dez. 2023.

ALEXANDRE FAMILY FARM. **Products: Kefir**. Alexandre Family Farm, 2023. Disponível em: <<https://alexandrefamilyfarm.com/products/100-grass-fed-lowfat-kefir>>. Acesso em: 27 dez. 2023.

ALFONSO, L. *et al.* Conversion to A2 Milk Production with Regard to a Possible Market Demand for Dairy Farms: Possibilities and Implications. **ITEA - Informacion Tecnica Economica Agraria**, v. 115, p. 231–251, 2019.

ALVES, E., *et al.* A evolução do leite no Brasil em cinco décadas. **Revista de Política Agrícola**, Brasília, v. 26, n. 1, p 5-24, 2017.

ANVISA. RESOLUÇÃO Nº 4.769, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2021. Estabelece os requisitos técnicos para declaração da rotulagem nutricional dos leites produzidos a partir de vacas com genótipo A2A2. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2021.

ARAÚJO, C. A. A. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em Questão**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 11–32, 2006.

ASLEDOTTIR, T. *et al.* Release of  $\beta$ -Casomorphin-7 from Bovine Milk of Different  $\beta$ -Casein Variants after Ex Vivo Gastrointestinal Digestion. **International Dairy Journal**, v. 81, p. 8–11, 2018.

BARBOSA, Marina. Leites A1 e A2: revisão sobre seus potenciais efeitos no trato digestório. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, SP, v. 26, 2019.

BARNETT, M.P *et al.* Dietary A1  $\beta$ -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2  $\beta$ -casein in Wistar rats. **Int. Journal of Dairy Science, Nutrients**, v. 65, p. 720–727, 2014.

BEBA MAIS LEITE. **Pesquisas**. 2023. Disponível em: <<https://bebamaisleite.com.br/>> Acesso em: 06 de novembro de 2023.

BELL, S. J.; GROCHOSKI, G. T.; CLARKE, A. J. Health Implications of Milk Containing  $\beta$ -Casein with the A2 Genetic Variant. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 46, p. 93–100, 2006.

BISUTTI, V. *et al.* The B-casein (CSN2) A2 allelic variant alters milk protein profile and slightly worsens coagulation properties in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v.105, p.3794-3809, 2022.

BISUTTI, V. *et al.* The  $\beta$ -casein (CSN2) A2 allelic variant alters milk protein profile and slightly worsens coagulation properties in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**. Italy, v. 105, p. 3794–3809, 2022.

BOM DESTINO. Laticínios Bom Destino LTDA. 2023a. **Empresa**. Disponível em: <<https://laticiniosbomdestino.com.br/empresa/>>. Acesso em: 20 nov. de 2023.

BOM DESTINO. Laticínios Bom Destino LTDA. 2023b. **Produtos**. Disponível em: <<https://laticiniosbomdestino.com.br/produtos/>>. Acesso em: 20 nov. de 2023.

BRASIL Ministério da Agricultura e do Abastecimento, Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 56 de 07 de Dezembro de 1999. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1999.

BRASIL. Decreto nº 30.691, de 29 de Março de 1952. Aprova o novo Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1952.

BRASIL. Instrução Normativa nº 51, de 18 de Setembro de 2002. Aprova os Regulamentos Técnicos de Produção, Identidade e Qualidade do Leite tipo A, do Leite tipo B, do Leite tipo C, do Leite Pasteurizado e do Leite Cru Refrigerado e o Regulamento Técnico da Coleta de Leite Cru Refrigerado e seu Transporte a Granel. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2002.

BRASIL. Instrução Normativa nº 55, de 30 de Setembro de 2020. Altera a Instrução Normativa nº 76, de 26 de novembro de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2020.

BRASIL. Instrução Normativa nº 62, de 30 de Dezembro de 2011. Aprovar o 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 de Leite Cru Refrigerado e seu Transporte a Granel. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2011.

BRASIL. Instrução Normativa nº 76, de 26 de Novembro de 2018. Aprova os Regulamentos Técnicos que fixam a identidade e as características de qualidade que devem apresentar o leite cru refrigerado, o leite pasteurizado e o leite pasteurizado tipo A. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2018.

BRASIL. Instrução Normativa nº 77, de 26 de Novembro de 2018. Estabelece os critérios e procedimentos para a produção, acondicionamento, conservação, transporte, seleção e recepção do leite cru. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2018.

BROOKE-TAYLOR, S. *et al.* Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2  $\beta$ -Casein. **Advances in Nutrition**. Russia, v. 8, p. 48-739, 2017.

CAROLI, A. *et al.* Genetic Structure of Milk Protein Polymorphisms and Effects on Milk Production Traits in a Local Dairy Cattle. **Journal of Animal Breeding And Genetics**, v. 121, p. 119–127, 2004.

CASS, H. *et al.* Absence of urinary opioid peptides in children with autism. **Archives of Disease in Childhood**, v. 93, n. 9, p. 745-750, 2008.

CATANZARO, R.; SCUITO, M.; MAROTA, F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnoses, and treatment. **Nutrition research**, 2021.

CHEQUER, N. T. **Quantificação da Betacasomorfina-7 após processamento tecnológico de leite oriundo de vacas com alelos contrastantes para  $\beta$ -caseína**. 2022, f. 39. Dissertação (Mestre em Ciências em Zootecnia) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2022.

CHEQUER, Thaís Naliato. **Quantificação da Betacasomorfina-7 após processamento tecnológico de leite oriundo de vacas com alelos contrastantes para  $\beta$ -caseína**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CHIN-DUSTING, J. *et al.* Effect of dietary supplementation with  $\beta$ casein A1 or A2 on markers of disease development in individuals at high risk of cardiovascular disease. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 1, p. 136-144, 2006.

CIESLINSKA, A; KAMINSKI, S; KOSTYYRA, E; SIENKIEWICZ-SZLAPKA, E. Beta-casomorphin 7 in raw and hydrolyzed milk derived from cows of alternative b-casein genotypes. **Milchwissenschaft**, v. 62, n. 2, p. 125 - 127, 2007.

CIESLINSKA, A; KOSTYRA, E; KOSTYRA, H; OLENSKI, K; FIEDOROWICZ, E; KAMINSKI, S. Milk from cows of different b-casein genotypes as a source of b-casomorphin-7. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 63, n. 4, p. 426 - 430, 2012.

CONAB – COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Análise Mensal Leite e Derivados**. 2021. Disponível em: <<https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuário-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-leite>>. Acesso em: 28 out. 2023.

CORBUCCI, F. S. **Beta-caseína A2 como um diferencial na qualidade do leite**. 2017. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, 2017.

CORBUCCI, FLÁVIO SADER. Beta-caseína A2 como um diferencial na qualidade do leite. 2017. 23 f. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, 2017.

COSTA JÚNIOR, G. C. L. **Química e Tecnologia do Leite e Derivados**. 1ª ed. Juiz de Fora: Ed. do Autor, 2023.

DA CUNHA, M. E. T. *et al.* Intolerância à lactose e alternativas tecnológicas. **Journal of Health Sciences**, v. 10, n. 2, 2008.

DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L. **Química de Alimentos de Fennema**. Porto Alegre: Artmed, 2019.

DANIEL, H., *et al.* Effect of casein and b-casomorphins on gastrointestinal motility in rats. **Journal Nutrients**, v. 120, p. 252–257, 1990.

DANILOSKY, D.; *et al.* Health-Related Outcomes of Genetic Polymorphism of Bovine  $\beta$ -Casein Variants: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. **Trends in Food Science and Technology**, v. 111, p. 233–248, 2022.

DE GAUDRY *et al.* Milk A1 P-Casein and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. **Nutrition Reviews**, v. 77, p. 278–306, 2019.

DE POI, R.; *et al.* Development of an LC-MS Method for the Identification of  $\beta$ -Casein Genetic Variants in Bovine Milk. **Food Analytical Methods**, v. 13, p. 2177–2188, 2020.

DE VITTE, Kristina *et al.* Relationship of  $\beta$ -casein genotypes (A1A1, A1A2 and A2A2) to the physicochemical composition and sensory characteristics of cow's milk. **Journal of Applied Animal Research**, Lithuania, v. 50, n. 1, p. 161–166, 2022.

DETH, R. *et al.* Clinical Evaluation of Glutathione Concentrations after Consumption of Milk Containing Different Subtypes of  $\beta$ -Casein: Results from a Randomized, Cross-over Clinical Trial. **Nutrition Journal**. v. 15, p. 82, 2016.

DHASMANA, S.; DAS, S.; SHRIVASTAVA, S. Potential Nutraceuticals from the Casein Fraction of Goat's Milk. **Journal of Food Biochemistry**, v. 46, 2021.

ELLIOTT, R.B. *et al.* Type I (insulindependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. **Magazine Diabetologia**. New Zealand, v. 42, p. 292-296, 1999.

ELLIOTT, ROBERT B. Epidemiology of diabetes in polynesia and New Zeland: child health research unit. **Pediatric and adolescent endocrinology**, v. 21, p. 66-71, 1992.

EMBRAPA. **Produção de leite no Brasil por estados e regiões**. Brasília: Anuário Leite, 2023.

FAIRFOOD. **Certificação ligada às demandas do mercado**. Fair Food, 2023. Disponível em: <<https://fairfood.com.br/leitea2certificado/>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

FERNÁNDEZ-RICO, S. *et al.* A2 Milk: New Perspectives for Food Technology and Human Health. **Foods**, 2022.

FRESH MANIA. **Letti**. Fresh Mania, 2023. Disponível em: <<https://freshmania.com.br/m/letti>>. Acesso em: 23 nov. 2023.

GDP. **Impacto do desenvolvimento do sector leiteiro na redução da pobreza**. Chicago: FAO, 2018.

GIRIBALDI M, LAMBERTI C, CIRRINCIONE S, GIUFFRIDA MG AND CAVALLARIN L A2 Milk and BCM-7 Peptide as Emerging Parameters of Milk Quality. **Front. Nutr.** 2022

GONENNE J., *et al.* Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 3, p. 91-784, 2005.

HANUSOVÁ, E. *et al.* Genetic variants of beta-casein in Holstein dairy cattle in Slovakia. **Slovak. J. Anim. Sci.** Slovak Republic, v. 43, p. 63–66, 2010.

HAQ, U, M. R..  **$\beta$ -Casomorphins: A1 Milk, Milk Peptides and Human Health.** Springer: Cham, Switzerland 2020.

HAUTEFEUILLE M., *et al.* In vitro effects b-casomorphins on ion transport in rabbit ileum. **American Journal Physiological Society**, v. 250, p. 92–97, 1986.

HAYASHI, M. C. P. I. Afinidades eletivas entre a cientometria e os estudos sociais da ciência. **Filosofia e Educação**, v. 5, n. 2, p. 57–88, 2013.

HE, M.; *et al.* Effects of Cow's Milk Beta-Casein Variants on Symptoms of Milk Intolerance in Chinese Adults: A Multicentre, Randomised Controlled Study. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 72, 2017.

HEYMAN, M. B.; COMMITTEE ON NUTRITION. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 1279–1286, 2006.

HO, S.; *et al.* Comparative Effects of A1 versus A2 Beta-Casein on Gastrointestinal Measures: A Blinded Randomised Cross-over Pilot Study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, p. 994 - 1000, 2014.

HUNTER, L. C. *et al.* Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. **Developmental medicine and child neurology**, v. 45, n. 2, p. 121-128, 2003.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Trimestral de leite.** 2020. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9209-pesquisa-trimestral-do-leite.html>> Acesso em: 15 out. de 2023.

IPSEN, R.; OTTE, J. The Relation between protein structure, interfacial rheology and foam formation for various milk proteins. **Annual Transactions of the Nordic Rheology Society.** Denmark, v. 21, p. 143–178, 2004.

ITALAC. Goiasminas Indústria de Laticínios Ltda. 2023. **Descubra por que o Leite A2 Italac é de mais fácil digestão.** Disponível em: <<https://www.italac.com.br/descubra-por-que-o-leite-a2-italac-e-de-mais-facil-digestao/>>. Acesso em: 05 out. de 2023.

ITALAC. **Leite UHT Semidesnatado A2 1L.** Italac, 2023. Disponível em: <<https://www.italac.com.br/produtos/leite-ugt-semidesnatado-a2-1l-edge/>> Acesso em: 07 de novembro de 2023.

JAISWAL, L.; WORKU, M. Recent Perspective on Cow's Milk Allergy and Dairy Nutrition. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1–16, 2021.

JIANQIN S, *et al.* 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 o people whith self-reproted intolerance to tradicional cows' milk. **Nutrition Journal**, v. 15, n. 35, p. 1-16, 2016.

JIMÉNEZ-MONTENEGRO, *et al.* Worldwide Research Trends on Milk Containing Only A2  $\beta$ -Casein: A Bibliometric Study. **Animals**, v. 12, n. 1909, p. 1-17, 2022

JINSMAA, Y.; YOSHIKAWA, M. Enzymatic release of neocasomorphin and  $\beta$ -casomorphin from bovine beta-casein. **Peptides**. v. 20, n. 8 p. 957-962, 1999.

KAMINSKI, S; CIESLINSKA, A; KOSTYRA, E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. **Journal of applied genetics**, v. 48, n. 3, p. 189-198, 2007.

KARSBURG, H. F. **Certificação ligada às demandas do mercado.** 2022. Disponível em: <<https://fairfood.com.br/2023/12/12/fairfood-no-planeta-campo-do-canal-rural-helena-karsburg-fala-sobre-a-contribuicao-das-certificacoes-para-a-manutencao-do-mercado-consumidor/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

KASKOUS, S. A1- and A2-Milk and Their Effect on Human Health. **Journal of Food Engineering and Technology**, v. 9, p. 15–21, 2020.

KOBLITZ, M. G. B. **Matérias-primas Alimentícias: Composição e Controle de Qualidade.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KUMAR, Adesh. *et al.* Investigation of genetic polymorphism at  $\beta$ -casein A1/A2 loci and association with production on production & reproduction traits in Vrindavani crossbred cows. **Animal Biotechnology**. v. 33, p 1–9, 2021.

LAUGESEN, M; ELLIOTT, R. Ischaemic heart disease, type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein. **The New Zealand Medical Journal**, v. 116, n. 1168, 2003.

LEISCHNER, C. *et al.* Potential Protective Protein Components of Cow's Milk against Certain Tumor Entities. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1974, 2021.

LEITE LETTI A2. **Leite A2 Tipo A, direto da nossa casa para a sua, como deve ser**. 2 out. 2023. Instagram: @leiteletti. Disponível em: <<https://www.instagram.com/leiteletti/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

LIMA, P. L., *et al.* Evolução do Marco Legal do Leite Cru Refrigerado no Brasil. **Revista Instituto Laticínios Cândido Tostes**, Juiz de Fora, v. 75, n. 3, p. 190-203, 2020.

LIMA, U. A. **Matérias-primas dos Alimentos: Origem Animal**. São Paulo: Blucher, 2010.

LYUBOMIROVA, Teodora. A2 milk market to thrive over the next decade, research says. **Dairy Reporter**, 2022. Disponível em: <<https://www.dairyreporter.com/Article/2022/08/24/a2-milk-market-to-thrive-at-18.9-cagr-over-the-next-decade-research-says>>. Acesso em: 22 out. de 2023.

MCLACHLAN, C. N. S.  $\beta$ -casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. **Medical Hypotheses**, v. 56, n. 2, p. 262-272, 2001.

MILKPOINT. **a2 Milk Company anuncia aumento de 40,5% na receita total**. MilkPoint, 2018. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro-noticias/a2-milk-company-anuncia-aumento-de-receita-de-405-211450/>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MILKPOINT. **Com lançamento de fórmula a2, Nestlé compete com a2 Milk**. MilkPoint, 2018. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro-noticias/nestle-se-prepara-para-competir-com-a-a2-milk-com-lancamento-iminente-de-formula-na-australia-e-na-n-210903/>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MILKPOINT. **Demanda do consumidor estimula produção do leite tipo A2**. MilkPoint, 2021a. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro>>

noticias/demanda-do-consumidor-estimula-producao-do-leite-tipo-a2-227415/>. Acesso em: 10 out. 2023.

MILKPOINT. **Laticínio Xandô, da Fazenda Colorado, lança leite A2A2**. MilkPoint, 2021b. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro-noticias/laticinio-xando-da-fazenda-colorado-lanca-leite-a2a2-228541/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

MILKPOINT. **Piracanjuba acirra disputa no segmento de leite A2**. MilkPoint, 2022. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro-noticias/piracanjuba-acirra-disputa-no-segmento-de-leite-a2-de-mais-facil-digestao-230328/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

MILKPOINT. **Produtos lácteos A2: benefícios à saúde e mercado**. MilkPoint, 2023b. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/colunas/ppgctldufjf/produtos-lacteos-a2-beneficios-a-saude-e-mercado-235244/>>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MILKPOINT. **Testes Rápidos ganham espaço e simplificam a seleção de Rebanhos A2A2 no País**. MilkPoint, 2023a. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/empresas/novidades-parceiros/testes-rapidos-ganham-espaco-e-simplificam-a-selecao-de-rebanhos-a2a2-no-pais-234920/>>. Acesso em: 22 out. 2023.

MILKPOINT. **Vendas de leite A2 crescem nos EUA e demonstram grande potencial**. MilkPoint, 2020. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/noticias-e-mercado/giro-noticias/vendas-de-a2-milk-crescem-nos-eua-221575/>>. Acesso em: 10 out. 2023.

NGUYEN, D. D.; JOHNSON, S. K; Buseti, F; SOLAH, V. A. Formation and degradation of beta-casomorphins in dairy processing. **Food Science and Nutrition**, v. 55, p. 1955 - 1967, 2015.

NGUYEN, D. Identification and quantification of native beta-casomorphins in Australian milk by LC-MS/MS and LC-HRMS. **Journal of Food Composition and Analysis**. v. 44, p. 102–110, 2015.

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**, v. 110, n. 4, p. 897–903, 2008.

OLIVEIRA, Mariana *et al.* A2A2 milk: Brazilian consumers' opinions and effect on sensory characteristics of Petit Suisse and Minas cheeses. **LWT Food Science Technology**. Minas Gerais, v. 108, p. 207–213, 2019.

OLIVEIRA, R. O. R. G. **Frequências alélicas e genóticas do gene CSN-2 (beta caseína) em gado leiteiro e perfil de conhecimento de consumidores de leite no Tocantins**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, 2022.

ORDÓÑEZ, P. J. A. **Tecnologia de Alimentos: Alimentos de Origem Animal**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

OTTE, J. *et al.* Fracionamento e identificação de peptídeos inibidores da ECA de  $\alpha$ -lactalbumina e  $\beta$ -caseína produzidos por hidrólise catalisada por termolisina. **Jornal Internacional de Laticínios**, v. 17, n. 1, p. 1460–1472, 2007.

PACCHIAROTTI, V. L; MENDES, J. P. G; FERREIRA, L. M. Produção do leite A2 e melhoramento genético do rebanho. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 2, p. 208-226, 2020.

PAL, Sebely *et al.* Milk intolerance, beta-casein and lactose. **Nutrients**. Australia, v. 7, n. 9, p. 7285-7297, 2015.

PEREIRA, C. S. **Leite Tipo A2: Avaliação do Conhecimento e Percepção de Consumidores de Produtos Lácteos**. 2022, f. 69. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia de Alimentos) - Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2022.

PEREIRA, F. P. J. Percentual de Cristalização da Lactose em Cristalizador de Bancada de Soro de Leite Concentrado. **Revista Instituto de Laticínios “Cândido Tostes”**, Juiz de Fora, v. 65, n. 374, p. 26-32, 2010.

PERNA, Anna Maria. *et al.* The influence of casein haplotype on morphometric characteristics of fat globules and fatty acid composition of milk in Italian Holstein cows. **Journal of Dairy Science**. Itália, v. 99, n. 4, p. 2512–2519, 2016.

PIRACANJUBA. Laticínios Bela Vista LTDA. 2022. **Leite A2 1L Piracanjuba**. Disponível em: <[https://piracanjuba.com.br/produto/leite\\_a2\\_1l](https://piracanjuba.com.br/produto/leite_a2_1l)>. Acesso em: 20 set. de 2023.

PIRACANJUBA. Laticínios Bela Vista LTDA. 2023. **Leite A2 Zero Lactose Piracanjuba**. Disponível em: <<https://www.piracanjuba.com.br/dicas/nossos-produtos/leite-a2-zero-lactose-confira-os-beneficios-e-indicacoes>>. Acesso em: 05 out. de 2023.

POLASTRINI, A. *et al.* The A2 milk as an upgrading strategy in the cattle global value chain in Brazil. **Embrapa Pesca e Aquicultura**, v. 10, n. 2, p.119-145, 2022.

PRANCKUTÈ, Raminta. Web of Science (WoS) and Scopus: the titans of bibliographic information in today's academic world. **Publications**, v. 9, n. 1, p. 12, 2021.

PRECEDENCE RESEARCH. **A2 Milk Market - Global Market Size, Share, Growth, Trends Analysis, Regional Outlook and Forecasts 2022 - 2030**. 2021. Disponível em: <<https://www.precedenceresearch.com/a2-milk-market>>. Acesso em: 20 nov. de 2023.

PRIYADARSHINI, P.; *et al.* Impact of Milk Protein on Human Health: A1 Verses A2. **International Journal of Chemical Studies**, v. 6, p. 531–535, 2018.

SAITO, T., *et al.* Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. **Journal of Dairy Science**, v. 83, p. 1434–1440, 2000.

SCIENCO BIOTECH. **Pesquisas**. 2023. Disponível em: <<https://materiais.scienco.bio.br/conheca-o-teste-para-o-leite-a2a2>>. Acesso em: 20 nov. de 2023.

SHOOK J.E., BURKS T.F. Peripheral mu-opioid receptors mediate small intestinal transit (SIT) but not analgesia in mice. **Fed. Proc.**, v. 45, p. 1344–1351, 1986.

SILVA, N. N.; *et al.* Casein micelles: from the monomers to the supramolecular structure. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. 1-15, 2019.

SIQUEIRA, K. B. **O Mercado Consumidor de Leite e Derivados**. Juiz de Fora: ed. 120, Embrapa, 2019.

SMACCHI E.; GOBBETTI M. Bioactive peptides in dairy products: synthesis and interaction with proteolytic enzymes. **Food Microbiology**, v. 17, p. 129–141, 2000.

SODHI, M.; *et al.* Harnessing Potential of A2 Milk in India: An Overview. **Advances in Animal Experimentation and Modeling**, p. 379–392, 2022.

STEPHANI, R.; PERRONE, I. T. Balanço de Massa Aplicado a Tecnologia de Produção do Leite Condensado: Considerações Teóricas. **Revista Instituto de Laticínios “Cândido Tostes”**, v. 67, n. 387, p. 49-56, 2012.

SUCHY, F. J. *et al.* NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. **NIH consensus and state-of-the-science statements**, v. 27, n. 2, p. 1-27, 2010.

SUN, Zhongjie *et al.* Relation of betacasomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. **Peptides**. v. 24, p. 937-943, 2003.

SWINBURN, B. **Beta Casein A1 and A2 in Milk and Human Health**. 2004. Disponível em: <<https://biochemie-crashkurs.de/wp-content/uploads/2014/08/Betacasein.pdf>> Acesso em: 27 out. de 2023.

TAILORD , Kristy *et al.* A casein variant in cow’s milk isatherogenic. **Research Article**, vol. 1, p. 13-19, 2003.

THE A2 MILK COMPANY. **Our businesses and regions**. 2022. Disponível em: <<https://thea2milkcompany.com/our-businesses>>. Acesso em: 1 nov. 2023.

THORSDOTTIR, I. *et al.* Different (betacasein) fraction in Icelandic versus Scandinavian cow’s milk may influence diabetogenicity of cow’s milkin infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Iceland. **Pediatrics**, v. 106, p.719-724, 2000.

TIMM, C. D.; OLIVEIRA, D. S. **Nova Legislação de Leite no Brasil**. Disponível em: <[www2.ufpel.edu.br/veterinaria/inspleite/documentos/prelo/legisla.pdf](http://www2.ufpel.edu.br/veterinaria/inspleite/documentos/prelo/legisla.pdf)> Acesso em: 03 nov. de 2023.

TRUSWELL, A. S. The A2 milk case: a critical review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, p. 623-631, 2005.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. Software Survey: VOSviewer, a Computer Program for Bibliometric Mapping. **Scientometrics**, v. 84, p. 523–538, 2010.

VILELA, D. **A história dos 491 anos do leite no Brasil: Passado, presente e futuro?**. Disponível em: <<https://www.milkpoint.com.br/artigos/producao-de-leite/historia-do-leite-no-brasil-passado-presente-e-futuro-233795/?acao=2413469d-fc68-472e-8be2-f31e5335eef0>> Acesso em: 02 novembro 2023.

VOSviewer. **Visualizing scientific landscapes.** Disponível em: <<https://www.vosviewer.com/>> Acesso em: 11 nov. de 2023.

WOODFORD, Keith. Devil In The Milk: Illness, health, and the politics of A1 and A2 milk. 2. ed. **New Zealand, Chelsea Green Publishing Company**, p. 257, 2007.

WOS. **Web of science.** Disponível em: <<https://access.clarivate.com/login?app=wos&alternative=true&shibShireURL=https:%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fauth%3DShibboleth&shibReturnURL=https:%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F&roaming=true>>. Acesso em: 13 nov. de 2023.

XANDÔ. **Leite integral A2.** Xandô, 2023. Disponível em: <<https://www.xando.com.br/produto/leite-integral-a2/>> Acesso em: 7 de outubro de 2023.

ZANCANARO, E.; CRUZ, P. H.. Análise da produção e viabilidade na produção do leite tipo A2 em animais da raça Gir. **Nutri-Time**, v. 18, n. 5, 2021.

ZHU, J., LIU, W. Uma história de duas bases de dados: o uso da Web of Science e do Scopus em artigos acadêmicos. **Cientometria**, v. 123, n. 1, p. 321–335, 2020.

ZOGHBI S., *et al.* Beta-Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a mu-opioid pathway. **American Journal of Physiology**, v. 290, p. 13-1105, 2006.