



## LEITE A2: IMPACTO DO POLIMORFISMO DA $\beta$ -CASEÍNA NA SAÚDE HUMANA

As variantes genéticas A1 e A2 da  $\beta$ -caseína naturalmente existentes no leite de vaca influenciam a saúde humana. O consumo de leite só com a variante A2 pode reduzir problemas digestivos e a predisposição para doenças do sistema gastrointestinal, neurológico e cardiovascular, associados à variante A1.

Maria do Rosário Marques

Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária



O leite dos ruminantes é uma importante fonte de nutrientes para os seres humanos em todas as fases da vida. É rico em proteínas e outros constituintes biológicos, tais como hidratos de carbono, vitaminas e minerais, bem como em imunoglobulinas, hormonas de crescimento, citocinas e péptidos bioativos<sup>[1]</sup>. Uma das fontes de péptidos bioativos são as proteínas do leite, entre elas as caseínas, a partir das quais são libertados após o processamento do leite ou após a digestão enzimática no trato gastrointestinal<sup>[2]</sup>. Estes péptidos têm vários benefícios para a saúde, incluindo atividades imunomoduladoras, antibacterianas<sup>[3]</sup>, de ligação aos recetores opioides e mesmo antimitóticas<sup>[4]</sup>.

Em 2023, o mercado global de péptidos terapêuticos foi estimado em 43,45 mil milhões de dólares e prevê-se que possa aumentar a uma taxa composta de crescimento anual (CAGR) de 6,1% entre 2024 e 2030<sup>[5]</sup>.

Assim, pelas razões apontadas acima e devido aos seus efeitos significativos na composição do leite e nas propriedades tecnológicas para o fabrico de queijo, existe um grande interesse no estudo das proteínas do leite bovino.

### Composição do leite em proteína

O leite bovino tem um teor médio de proteínas de 35 g/L, composto principalmente por caseína (CN), que representa quase 80% do total de proteínas presentes em diferentes frações: αS1-, αS2-, β- e κ-CN. As proteínas do soro de leite representam os restantes 20% das proteínas do leite, encontram-se em solução e são compostas principalmente por β-lactoglobulina (b-LG) e α-lactalbumina (a-LA), seguidas de lactoferrina (LF), e vestígios de albumina sérica e imunoglobulinas.

As quantidades e proporções das caseínas do leite e das proteínas do soro, fortemente influenciadas pela raça<sup>[6]</sup>, foram identificadas como desempenhando um papel importante nos processos de

coagulação do leite e de formação da coalhada<sup>[6,7]</sup> (ver Tabela 1).

### O gene CNS2

O gene que codifica a síntese de β-CN é o gene CNS2, para o qual foram descritas 13 variantes alélicas diferentes (A1, A2, A3, B, C, D, E, F, G, H1, H2 e J)<sup>[8]</sup>. As duas variantes mais comuns desta proteína são a A1 e a A2, que diferem apenas num aminoácido na posição 67. Na β-CN A1 existe uma histidina nesta posição, enquanto na β-CN A2, esta histidina é substituída por uma prolina<sup>[9]</sup>.

O alelo A2 do gene CNS2 é o alelo ancestral do género Bos. Este alelo codifica a β-CN A2 e está presente no leite de vacas, ovelhas e cabras e também

**Tabela 1 – Médias dos mínimos quadrados (±erro padrão) da produção de leite, composição, contagem de células somáticas, ureia, composição em proteína e propriedades de coagulação do leite em quatro raças bovinas italianas**

Parâmetro	Raça			
	Holstein-Friesian	Simmental	Brown Swiss	Alpine Grey
Produção de leite (kg/d)	29,37±0,17 <sup>a</sup>	25,67±0,17 <sup>b</sup>	25,16±0,17 <sup>c</sup>	20,79±0,25 <sup>d</sup>
Composição do leite (%)				
Gordura	4,04±0,013 <sup>c</sup>	4,12±0,014 <sup>b</sup>	4,27±0,013 <sup>a</sup>	3,86±0,024 <sup>d</sup>
Proteína bruta	3,30±0,006 <sup>c</sup>	3,51±0,007 <sup>b</sup>	3,62±0,006 <sup>a</sup>	3,53±0,012 <sup>b</sup>
Caseína	2,58±0,005 <sup>c</sup>	2,75±0,005 <sup>b</sup>	2,84±0,005 <sup>a</sup>	2,76±0,01 <sup>b</sup>
Índice de células somáticas, unidades	2,47±0,029 <sup>b</sup>	2,19±0,031 <sup>c</sup>	2,50±0,029 <sup>b</sup>	2,52±0,057 <sup>a</sup>
Ureia do leite, mg/dL	20,15±0,168 <sup>d</sup>	21,09±0,172 <sup>c</sup>	23,33±0,168 <sup>a</sup>	21,87±0,252 <sup>b</sup>
Frações proteicas (g/100 mL)				
α-Caseína	1,44±0,004 <sup>d</sup>	1,56±0,004 <sup>b</sup>	1,58±0,004 <sup>a</sup>	1,54±0,007 <sup>c</sup>
β-Caseína	1,02±0,003 <sup>d</sup>	1,03±0,004 <sup>c</sup>	1,12±0,003 <sup>a</sup>	1,08±0,007 <sup>b</sup>
κ-Caseína	0,47±0,002 <sup>d</sup>	0,54±0,003 <sup>c</sup>	0,60±0,002 <sup>a</sup>	0,58±0,005 <sup>b</sup>
β-Lactoglobulina	0,32±0,002 <sup>a</sup>	0,33±0,002 <sup>a</sup>	0,29±0,002 <sup>b</sup>	0,29±0,004 <sup>b</sup>
α-Lactalbumina	0,076±0,0001 <sup>b</sup>	0,077±0,0001 <sup>a</sup>	0,074±0,0001 <sup>c</sup>	0,077±0,0002 <sup>a</sup>
Frações proteicas (% de proteína bruta)				
α-Caseína	43,59±0,051 <sup>b</sup>	44,45±0,054 <sup>a</sup>	43,67±0,051 <sup>b</sup>	43,62±0,093 <sup>b</sup>
β-Caseína	30,93±0,081 <sup>b</sup>	29,33±0,087 <sup>c</sup>	31,05±0,081 <sup>a</sup>	30,62±0,163 <sup>b</sup>
κ-Caseína	15,05±0,067 <sup>c</sup>	15,37±0,071 <sup>b</sup>	16,63±0,066 <sup>a</sup>	16,68±0,135 <sup>a</sup>
β-Lactoglobulina	9,74±0,048 <sup>a</sup>	9,23±0,052 <sup>b</sup>	7,91±0,047 <sup>c</sup>	8,08±0,102 <sup>c</sup>
α-Lactalbumina	2,33±0,004 <sup>c</sup>	2,22±0,004 <sup>a</sup>	2,07±0,004 <sup>b</sup>	2,21±0,008 <sup>a</sup>
Propriedades de coagulação do leite*				
RCT (min)	21,52±0,069 <sup>b</sup>	21,32±0,073 <sup>c</sup>	21,50±0,068 <sup>b</sup>	21,82±0,138 <sup>a</sup>
k20 (min)	6,49±0,022 <sup>a</sup>	5,86±0,024 <sup>b</sup>	5,28±0,022 <sup>d</sup>	5,56±0,046 <sup>c</sup>
α30 (mm)	14,15±0,17 <sup>c</sup>	16,41±0,179 <sup>b</sup>	17,76±0,162 <sup>a</sup>	16,27±0,337 <sup>b</sup>
IAC	100,49±0,078 <sup>b</sup>	100,97±0,082 <sup>a</sup>	100,93±0,074 <sup>a</sup>	100,32±0,157 <sup>b</sup>

\* RCT: tempo de coagulação da coalhada; k20: tempo de firmeza da coalhada; α30: firmeza da coalhada 30 min após a adição do coalho. IAC: índice de aptidão do leite para a coagulação. As médias dos mínimos quadrados com letras diferentes sobresscritas numa mesma linha são significativamente diferentes (P<0,01). Adaptado de Niero et al.<sup>[9]</sup>

no leite humano<sup>[10]</sup>. O alelo A1 é uma mutação presente nas populações de *Bos taurus* que codifica a  $\beta$ -CN A1, presente em muitas raças bovinas em diferentes frequências alélicas. A raça com a maior percentagem de alelos A2 na Europa é a Guernsey, com 96%<sup>[11]</sup>, enquanto o A1 é o alelo mais frequente (60%) nas raças Holstein e Ayrshire. Contudo, num estudo realizado em 12 raças leiteiras em França verificou-se que na raça Holstein o alelo A2 tem uma frequência de 59,2% contra 30,0% do alelo A1, o que vai ao encontro dos resultados em outras raças estudadas, em que a frequência do alelo A2 foi superior, atingindo os 82,8% na raça “Abondance”<sup>[12]</sup>. Em Itália, a frequência do alelo A2 nas vacas leiteiras é superior a 60%<sup>[13]</sup> (Vigolo *et al.*, 2023). Atualmente, a maior parte do leite comercializado contém uma mistura de  $\beta$ -CN A1 e A2, que pode ser proveniente de vacas heterozigóticas A1/A2 ou da mistura de leite de animais homozigóticos A1/A1 e A2/A2.

A presença do alelo A2 foi associada com aumentos da produção e teor em proteína do leite e com um decréscimo na produção e teor de gordura do leite<sup>[14, 15, 16]</sup>. Este alelo foi também associado ao aumento da produção de proteína  $\alpha$ 2-CN e das proteínas do soro ( $\alpha$ -LA e  $\beta$ -LG) e a um decréscimo da produção de  $\kappa$ -CN<sup>[17]</sup>.

### O que é um leite A2

O “leite A2” caracteriza-se por não conter a variante A1 da  $\beta$ -CN: uma proteína que representa cerca de 30% das caseínas do leite de vaca<sup>[6]</sup>. Este tipo de leite foi comercializado pela primeira vez em 2003, na Nova Zelândia, e desde então tem vindo a ganhar presença nos mercados de vários países, nomeadamente nos EUA e na China<sup>[18]</sup>.

Para produzir “leite A2”, é necessário ter uma exploração leiteira em que todas as vacas tenham o genótipo A2/A2 do gene da CNS2. Isso pode ser alcançado através da seleção de vacas A2/A2 e de vitelas de substituição filhas dessas vacas e de touros selecionados A2/A2<sup>[19]</sup>.

### Propriedades tecnológicas do leite A2

A composição proteica do leite afeta as características nutricionais e tecnológicas do leite (ver Ta-

bela 1). Os genes das caseínas encontram-se num cluster no cromossoma 6 bovino<sup>[20]</sup>. Devido ao forte desequilíbrio de ligação entre as variantes das caseínas, é importante notar que um aumento na frequência da  $\beta$ -CN A2 também induz aumentos nas frequências de certas variantes das caseínas  $\alpha$ S1 e  $\kappa$ -. Os resultados de Sanchez *et al.*<sup>[12]</sup> revelaram que a seleção para a  $\beta$ -CN A2 também aumenta a frequência da variante C da  $\alpha$ S1-CN e da variante A da  $\kappa$ -CN em algumas das raças estudadas, ambas com efeitos desfavoráveis nas características tecnológicas do leite para a produção de queijo. Bisutti *et al.*<sup>[17]</sup> e Vigolo *et al.*<sup>[13]</sup> avaliaram os efeitos da  $\beta$ -CN A2 sobre o processo de fabrico de queijo, concluindo que o aumento relativo de  $\beta$ -CN A2 reduz a eficiência do processo de fabrico, recomendando cautela no uso destes leites para a produção de queijo, contudo a sua utilização pode levar à produção de queijos e produtos fermentados ricos em péptidos bioativos com interesse para a saúde humana.

### Péptidos bioativos do leite

Os péptidos bioativos (incluindo péptidos antimicrobianos, antioxidantes, imunomoduladores, opioides, transportadores de minerais e vasoativos) são fragmentos de proteínas que podem ser libertados por clivagem enzimática durante a digestão das caseínas e das proteínas do soro. Estes péptidos interagem com diferentes órgãos e contribuem para vários efeitos gastrointestinais, neurológicos e cardiovasculares<sup>[21, 22]</sup>.

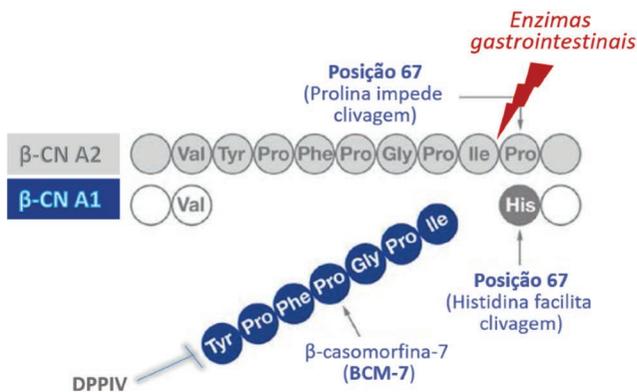
Uma grande variedade de péptidos bioativos que afetam as propriedades nutricionais do leite podem ter origem nas caseínas<sup>[20]</sup> (ver Tabela 2), entre eles um péptido opioide, a  $\beta$ -casomorfina-7 (BCM-7) (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) que resulta da clivagem da  $\beta$ -CN A1 pelas enzimas gastrointestinais, facilitada pela existência de um resíduo histidina na posição 67<sup>[23]</sup> (ver Figura 1). No entanto, quando um resíduo de prolina se encontra na posição 67, como é o caso na  $\beta$ -CN A2, a probabilidade de clivagem enzimática em BCM-7 é minimizada.

A clivagem enzimática pode ser devida ao consumo humano ou microbiano, no caso de produtos lácteos fermentados, ou pode ser atribuída à combi-

**Tabela 2 – Composição em aminoácidos das β-casomorfina (BCM) de ocorrência natural no leite bovino, ovino, bubalino e humano\***

Fonte do leite	BCM	Posição dos AA na β-caseína	Sequência primária do péptido
Vaca	β-casomorfina 4	(60-63)	Tyr-Pro-Phe-Pro (YPPF)
	β-casomorfina 5	(60-64)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly (YPPFG)
	β-casomorfina 5	(60-65)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro (YPPFGP)
	β-casomorfina 7	(60-66)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile (YPPFGPI)
	Pro <sup>8</sup> -β-casomorfina 8	60-67 (A2/A3)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro (YPPFGPIP)
	Hist <sup>8</sup> -β-casomorfina 8	60-67 (A1/B)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-His (YPPFGPIH)
	Pro <sup>8</sup> -β-casomorfina 11	60-70 (A2/A3)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu (YPPFGPIPNSL)
	Hist <sup>8</sup> -β-casomorfina 11	60-70 (A1/B)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-His-Asn-Ser-Leu (YPPFGPIHNSL)
Ovelha	β-casomorfina 8	(60-67)	Tyr-Pro-Phe-Thr-Gly-Pro-Ile-Pro (YPFTGPIIP)
Buffala	β-casomorfina 7	(60-66)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile (YPPFGPI)
Mulher	β-casomorfina (1-4)	(51-54)	Tyr-Pro-Phe-Val (YPFV)
	β-casomorfina (1-5)	(51-55)	Tyr-Pro-Phe-Val-Glu (YPFVE)
	β-casomorfina (1-7)	(51-57)	Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile (YPFVEPI)
	β-casomorfina (1-8)	(51-58)	Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile-Pro (YPFVEPIP)

\* A1, β-caseína bovina de tipo A1; A2, β-caseína bovina de tipo A2; A3, β-caseína bovina de tipo A3. Adaptado de Brooke-Taylor et al.<sup>[2]</sup>, Kaminski et al.<sup>[3]</sup> e Thiruvengadam et al.<sup>[4]</sup>

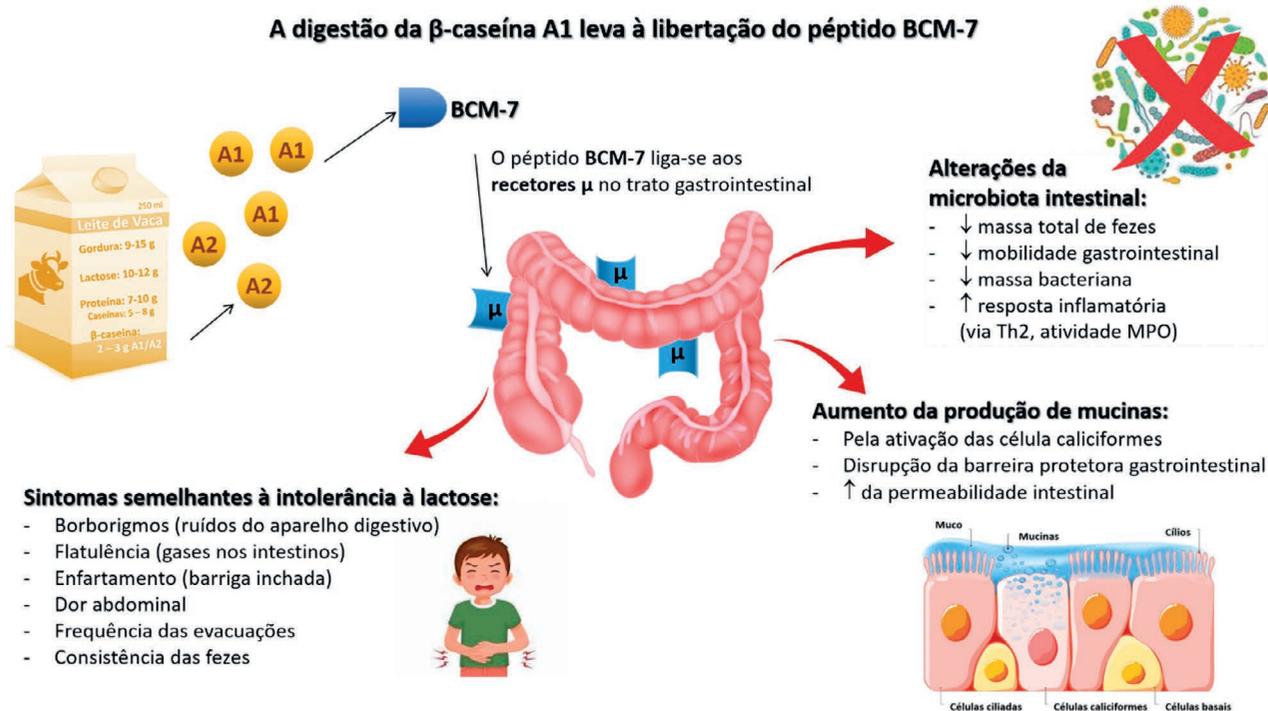


**Figura 1 – Libertação da β-casomorfina-7 (BCM-7) por enzimas presentes no trato gastrointestinal. O resíduo de histidina na posição 67 na β-CN A1 é clivado para libertar os sete aminoácidos precedentes, resultando na BCM-7. A dipeptidil peptidase IV (DPPIV) pode inibir a atividade da BCM-7. Adaptado de Kay et al.<sup>[22]</sup> e Pal et al.<sup>[23]</sup>.**

nação de ambos os fatores. A BCM-7 é uma agonista conhecida dos receptores opioides μ, que pode ser inibida pela dipeptidil peptidase IV (DPPIV) (Figura 1). A BCM-7 pode interagir com os recetores μ-opioides, influenciando diretamente a fisiologia gastrointestinal (ver Figura 2) ou exercendo efeitos noutras partes do corpo, como os sistemas cardiovascular, neurológico e endócrino.

A libertação *in vivo* de BCM-7 por cada litro de leite de vaca dependerá do teor proteico do leite (que, por sua vez, é afetado pela raça, pela alimentação dos animais e pelos procedimentos de normalização dos componentes durante o processamento do leite), da proporção de β-CN A1 e A2 e, possivelmente, das condições gastrointestinais específicas do indivíduo. Existem agora provas claras de que a BCM-7 é libertada não só do leite, mas também do iogurte e do queijo e, com toda a probabilidade, de qualquer produto lácteo<sup>[23, 24]</sup>. Há também provas de que há uma libertação modesta de BCM-7 nos processos de fabrico de queijo e iogurte, mas que, durante este último, certas bactérias presentes no iogurte podem hidrolisar a BCM-7<sup>[25, 26]</sup>. Não se sabe se essas bactérias consumidas no iogurte também têm uma influência semelhante no trato gastrointestinal humano.

Em 2009, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) reconheceu que o BCM-7 possui atividades biológicas, como efeitos na motilidade gastrointestinal e nas secreções gástricas e pancreáticas<sup>[27]</sup>. No entanto, a EFSA concluiu que não era possível estabelecer uma relação de “causa e efeito” entre a ingestão de BCM-7 e doenças como diabetes tipo 1, doenças cardíacas e perturbações



do espectro autista, devido à falta de evidências de BCM-7 no sangue humano após a ingestão de leite ou caseína e à insuficiência de informações sobre os níveis de BCM-7 gerados pela digestão do leite. Contudo, o relatório não abordou questões relacionadas com a intolerância.

Desde então, o leite A2 ganhou maior relevância, e foram realizados inúmeros estudos para melhor compreender os seus efeitos sobre a saúde humana. Kay et al.<sup>[22]</sup> e Gonzales-Malca et al.<sup>[28]</sup> apresentam quadros-resumo de vários ensaios clínicos e estudos *in vivo* em animais que procuraram elucidar os efeitos das  $\beta$ -CN A1 e A2 em aspetos tão diversos como:

- intolerância digestiva;
- alimentação e a digestão gastrointestinal do bebé;
- fisiologia e sintomatologia gastrointestinal e comportamento cognitivo de crianças do pré-escolar e em adultos (25–68 anos);

- digestão do leite com diferentes teores de  $\beta$ -CN por pessoas intolerantes aos laticínios, entre os 18 e os 65 anos de idade);
- desenvolvimento psicomotor;
- autismo e perturbação como a hiperatividade e défice de atenção em crianças de 5 a 10 anos;
- doenças cardiovasculares, arteriosclerose, cardiomiopatias, hipertrofia do miocárdio;
- concentração do colesterol, insulina e glucose no sangue;
- diabetes tipo 1;
- inflamação pulmonar, entre outras.

### Efeitos da BCM-7 sobre a saúde humana

#### Aumento do stress oxidativo e das reações de metilação

Estudos demonstraram que a BCM-7 reduz a absorção de cisteína em células neuronais e epiteliais gastrointestinais humanas, inibindo o transportador

EAAT3 através de recetores opiáceos<sup>[29]</sup>. Esta inibição também foi observada com a morfina e o peptídeo gliadinomorfina (GM-7), derivado do glúten. A cisteína é crucial para a síntese de glutathione (GSH), um antioxidante intracelular, e o tratamento com BCM-7 diminuiu os níveis de glutathione (GSH), promovendo o *stress* oxidativo. Um estudo clínico mostrou que o consumo de leite A2 aumenta significativamente os níveis de GSH em comparação ao leite A1/A2<sup>[30]</sup>. Níveis reduzidos de GSH estão associados à inflamação, sugerindo que a inibição da absorção de cisteína pelo BCM-7 pode contribuir para a inflamação gastrointestinal e sistémica.

O BCM-7 pode exacerbar as reações de metilação, o que é particularmente importante para o neurodesenvolvimento<sup>[31]</sup>. Num estudo *in vitro*, células neuronais humanas expostas ao BCM humano, BCM bovino e a morfina mostraram uma redução significativa e duradoura no índice de metilação apenas com BCM bovino e morfina. Além disso, houve um aumento na metilação global do ADN na região inicial da transcrição, associado a uma diminuição na transcrição de vários genes envolvidos nas vias metabólicas da antioxição e da metilação. Esses estudos indicam que o BCM-7 bovino pode modelar os efeitos epigenéticos ao inibir a absorção de cisteína e modular a metilação do ADN.

## Diabetes

O consumo de  $\beta$ -CN tem implicações sistémicas, incluindo uma possível relação com a diabetes tipo 1. Esta doença autoimune, comum entre crianças, tem uma incidência crescente a nível global, sugerindo a existência de fatores ambientais passíveis de espoliar a doença.

Foram propostos dois mecanismos principais para explicar a possível relação entre o leite A1 e a diabetes tipo 1. O primeiro envolve a atividade opioide da BCM-7, derivada da  $\beta$ -CN A1, que pode desregular a insulina e afetar o controlo da glicose, além de diminuir as concentrações de GSH, contribuindo para a morte celular via ferroptose. Este efeito pode ser parcialmente revertido com um inibidor de recetores opiáceos<sup>[32]</sup>. O segundo mecanismo sugere que a  $\beta$ -CN pode imitar o epitopo do transpor-

tador de glucose GLUT-2 nas células  $\beta$ <sup>[32]</sup> e, assim, possivelmente desencadear respostas autoimunes. Adicionalmente, a fraca expressão de enzimas antioxidantes nas células  $\beta$  também pode aumentar o risco de diabetes tipo 1.

## Doenças cardiovasculares

A doença cardíaca isquémica (IHD) é a principal doença coronária em humanos, e a relação entre o consumo de leite com  $\beta$ -CN A1 e a IHD tem sido amplamente estudada. Dados da OMS, FAO e estudos clínicos indicam que o consumo de leite A1 é um fator de risco para IHD. Evidências epidemiológicas associam o consumo de leite com  $\beta$ -CN A1 ao desenvolvimento de hipercolesterolemia e aterosclerose<sup>[9,33]</sup>. Em contraste, alguns estudos experimentais sugerem que o  $\beta$ -casomorfina-7 tem um efeito protetor na cardiomiopatia diabética em roedores, ao inibir a hiperglicemia e o *stress* oxidativo<sup>[34]</sup>. No entanto, especula-se que a presença de BCM-7 na dieta, combinada com hábitos como fumar, beber álcool e consumir gorduras saturadas, aumenta o risco de doenças cardíacas.

## Doenças neurológicas

Certos tipos de proteínas do leite, como a  $\beta$ -CN A1, estão associados a um maior risco de doenças psiquiátricas ou atrasos no desenvolvimento neurocognitivo. Embora o mecanismo exato não seja claro, sabe-se que a BCM-7 da  $\beta$ -CN A1 interage com o sistema neurológico. O BCM-7 humano promove a neurogênese, enquanto o BCM-7 bovino favorece a formação de astrócitos<sup>[35]</sup>. Estudos também mostram associações significativas entre concentrações mais altas de BCM e doenças como autismo, esquizofrenia e depressão pós-parto<sup>[11,33,36]</sup>.

## Considerações finais

Existem evidências da associação entre variantes da  $\beta$ -CN do leite com efeitos negativos na saúde, as quais aumentam à medida que vão surgindo novos estudos, levando à “demonização” do leite A1. Efetivamente, os resultados obtidos até agora destacam o papel pró-inflamatório da  $\beta$ -CN A1 e os seus efeitos nos sistemas gastrointestinal, endócrino,

neurológico e cardiovascular. Tecnologias como a fenotipagem de leite cru permitem distinguir entre as variantes A1 e A2, sendo possível avançar na compreensão do impacto da  $\beta$ -CN como fator de risco para certas doenças e grupos de risco. O consumo de leite A2 está a ganhar mercado, mas é crucial entender os seus efeitos a nível celular e a longo prazo, monitorando os seus impactos. Isso é especialmente importante para avaliar os efeitos cardiovasculares do leite A1, devido aos resultados contraditórios na literatura atual. Compreender melhor os efeitos da  $\beta$ -CN A2 pode ajudar a esclarecer o seu potencial para impactar a microbiota intestinal, melhorar os sintomas gastrointestinais e diminuir a predisposição para distúrbios neurológicos e outros.

Em contraste, os efeitos benéficos das BCM, baseados em experimentação animal e hipóteses teóricas, que podem não ser totalmente aplicáveis aos humanos, necessitam de ser mais estudados<sup>[4]</sup>. A utilização das BCM no transporte de medicamentos que visam recetores no cérebro ou sistema nervoso central, devido à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ou a sua utilização em suplementos alimentares para aumentar a saciedade e ajudar a prevenir a ingestão descontrolada de alimentos por pessoas obesas, reduzir a pressão arterial e induzir o sono em indivíduos com insónia causada por stress e ansiedade são áreas de aplicação promissoras que precisam de ser investigadas. 🌱

### Bibliografia

- [1] Haug, A. et al. (2007). DOI:10.1186/1476-511X-6-25.
- [2] Brooke-Taylor, S. et al. (2017). DOI:10.3945/an.116.013953.
- [3] Van der Does, A.M. et al. (2019). DOI:10.1007/978-981-13-3588-4\_10.
- [4] Thiruvengadam, M. et al. (2021). DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127765.
- [5] Grand View Research (2024). <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/peptide-therapeutics-market>.
- [6] Niero, G. et al. (2021). DOI:10.1080/1828051X.2021.1996288.
- [7] Amalfitano, N. et al. (2019). DOI:10.3168/jds.2018-15524.
- [8] Farrell Jr, H.M. et al. (2004). DOI:10.3168/jds.S0022-0302(04)73319-6.
- [9] Kamínski, S. et al. (2007). DOI:10.1007/BF03195213.
- [10] Ng-Kwai-Hang, K.F. & Grosclaude, F. (2003). DOI:10.1007/978-1-4419-8602-3\_22.
- [11] Bell, S.J. et al. (2006). DOI:10.1080/10408390591001144.
- [12] Sanchez, M.P. et al. (2020). DOI:10.3168/jds.2020-18492.
- [13] Vigolo, V. et al. (2023). DOI:10.3168/jds.2022-23072.
- [14] Velmala, R. et al. (1995). DOI:10.1111/j.1365-2052.1995.tb02694.x.
- [15] Ikonen, T. et al. (1999). DOI:10.3168/jds.S0022-0302(99)75323-3.
- [16] Nilsen, H. et al. (2009). DOI:10.1186/1297-9686-41-24.
- [17] Bisutti, V. et al. (2022). DOI:10.3168/jds.2021-21537.
- [18] Nystrom, J. & Winston, D.R. (2016). DOI:10.2527/jam2016-0039.
- [19] Alfonso, L. et al. (2019). [https://www.aida-itea.org/aida-itea/files/itea/revistas/2019/115-3/\(231-251\)%20ITEA%20115-3.pdf](https://www.aida-itea.org/aida-itea/files/itea/revistas/2019/115-3/(231-251)%20ITEA%20115-3.pdf).
- [20] Caroli, A.M. et al. (2009). DOI:10.3168/jds.2009-2461.
- [21] Daniloski, D. et al. (2021). DOI:10.1016/j.tifs.2021.02.073.
- [22] Kay, S.I.S. et al. (2021). DOI:10.1093/jn/nxaa454.
- [23] De Noni, I. (2008). DOI:10.1016/j.foodchem.2008.02.077.
- [23] Pal, S. et al. (2015). DOI:10.3390/nu7095339.
- [24] De Noni, I. & Cattaneo, S. (2010). DOI:10.1016/j.foodchem.2009.06.058.
- [25] Nguyen, D.D. et al. (2014). DOI:10.1016/j.foodchem.2013.09.057.
- [26] Janer, C. et al. (2005). DOI:10.1128/AEM.71.12.8460-8465.2005.
- [27] De Noni, I. et al. (2009). *EFSA Scientific Report*, **231**:1–107.
- [28] Gonzales-Malca, J.A. et al. (2023). DOI:10.1016/j.crf.2023.100602.
- [29] Trivedi, M.S. et al. (2014). DOI:10.1016/j.jnutbio.2014.05.004.
- [30] Deth, R. et al. (2015). DOI:10.1186/s12937-016-0201-x.
- [31] Trivedi, M.S. et al. (2015). DOI:10.1186/s12986-015-0050-1.
- [32] Chia, J.S.J. et al. (2017). DOI:10.1038/nutd.2017.16.
- [33] Jarmołowska, B. et al. (2019). DOI:10.3390/nu11010087.
- [34] Han, D.N. et al. (2013). DOI:10.1016/j.peptides.2013.03.028.
- [35] Trivedi, M. et al. (2016). DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.10.012.
- [36] Lister, J. et al. (2015). DOI:10.1016/j.pbb.2015.01.020.