RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/01/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL

β-CASEÍNA A1 DIETÉTICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS EM CÃES

Ronald Glanzmann
Médico veterinário

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL

β-CASEÍNA A1 DIETÉTICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS EM CÃES

Ronald Glanzmann

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza de Nardi

Exame de Qualificação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Ciência Animal).

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS

CAMPUS JABOTICABAL

G546

Glanzmann, Ronald
-Caseína A1 dietética como fator de risco para o desenvolvimento de processos inflamatórios em cães / Ronald Glanzmann. -- Jaboticabal, 2024. 54 p. : tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientador: Andrigo Barboza de Nardi

1.-caseína A1.. 2.-caseína A2.. 3. Biomarcadores inflamatórios..

I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:β-CASEÍNA A1 DIETÉTICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS EM CÃES

AUTOR: RONALD GLANZMANN
ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Medicina Veterinária, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participaçao Virtual)
Departamento de Clinica e Cirurgia Veterinaria / FCAV UNESP Jaboticabal

gov.br Documento assinado digitalmente
ANDRIGO BARBOZA DE NARDI
Data: 03/01/2024 22:12:55-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. ANNELISE CARLA CAMPLESI DOS SANTOS (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal

gov.br Documento assinado digitalmente
ANNELISE CARLA CAMPLESI DOS SANTOS
Data: 04/01/2024 11:00:35-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. GERALDO LUIZ COLNAGO (Participaçao Virtual)
Departamento de Zootecnia / Universidade Federal Fluminense - Niterói/RJ

gov.br Documento assinado digitalmente
GERALDO LUIZ COLNAGO
Data: 03/01/2024 20:41:05-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Jaboticabal, 03 de janeiro de 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Ronald Glanzmann, São Paulo / SP, nascido em 16/01/1972, Médico Veterinário UEL 1996, Co-fundador, Diretor de Marketing e Novos Negócios Inovet, OmniLab, Equostar, M2i, Master Minds Inovet e Petfarma; Pós-graduado em Nutrição Clínica pela Uningá – Ipupo/SBE – Sociedade Brasileira de Educação Farmacêutica e Nutracêutica; Pós-Graduação em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase – Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade pela Uningá e Instituto Lair Ribeiro. Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela UNESP Jaboticabal; Curso Medicina Funcional Integrativa para Profissionais da Saúde Dr. Victor Sorrentino. Professor Módulo Nutrição Clínica Pós-Graduação Clínica Médica e Cirúrgica Unoeste - Campo Grande-MS! MBA em MKT e Comércio Exterior pela FGV. Professor pela FGV no período de 2002 a 2015, na disciplina Marqueting no Curso de Administração de Empresas. Official Veterinário pela FEI. Pioneiro no conceito de protocolos com suplementos terapêuticos para Equinos e Pequenos Animais no Brasil.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....9

INTRODUÇÃO.....9

1. REVISÃO DE LITERATURA.....11

1.1 Aspectos gerais.....11

1.2 Marcadores inflamatórios.....13

1.2.1 Proteína C Reativa.....14

1.2.2 Ácido Fólico (Vitamina B9) e Cobalamina (Vitamina B12).....15

1.2.3 Hemograma.....15

1.2.4 Bioquímica Sérica.....17

1.2.5 Fibrinogênio.....17

1.2.6 Relação Monócito/Linfócito e Eosinófilo/Linfócito.....17

1.3 As β-caseínas e o processo inflamatório.....18

2 MATERIAIS E MÉTODOS.....20

2.1 Animais.....20

2.2 Alimentos.....20

2.3 Coletas de sangue.....21

2.4 Delineamento experimental.....22

2.5 Análises Estatísticas.....22

3 RESULTADOS.....23

4 DISCUSSÃO.....32

5 CONCLUSÃO.....35

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....36

REFERÊNCIAS.....37

ANEXOS.....44

A - CERTIFICADO DE COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....45

B - IDENTIFICAÇÃO DE ALELO A2A2 DO GENE DA BETA-CASEÍNA INGREDIENTE GRUPO CONTROLE:.....46

C - CERTIFICADO DE ANÁLISE DE INGREDIENTE DO PRODUTO GRUPO TESTE.....47

D - NF REABILITY GRUPO TESTE E CONTROLE.....48

E - RAÇÃO UTILIZADA PARA COMPLEMENTAR A DIETA.....53

β-CASEÍNA A1 DIETÉTICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS EM CÃES

Resumo: Este estudo objetivou comparar o efeito de duas dietas, uma contendo β-caseína A1(teste) e outra β-caseína A2 (controle) em cães, analisando marcadores inflamatórios e parâmetros sanguíneos durante 30 dias. Foi possível observar que a concentração de vitamina B12 mostrou-se significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo controle, o que pode indicar uma relação inversa entre a quantidade de B12 e a presença de inflamação. O grupo alimentado com β-caseína A1 apresentou uma relação eosinófilo/linfócito e relação monócito/linfócito maior ($p < 0,05$) comparado ao grupo controle, sugerindo por consequência maior disbiose, acidez e estresse oxidativo, com inflamação como consequência neste grupo. A concentração de fibrinogênio também foi maior ($p < 0,05$) no grupo alimentado com β-caseína A1. As concentrações da Proteína C Reativa no grupo que recebeu β-caseína A1 foi maior ($p < 0,05$) que a do grupo controle, o que destaca ainda mais a influência das diferentes dietas na resposta inflamatória e no status de saúde dos cães.

Palavras-chave: β-caseína A1. β-caseína A2. Biomarcadores Inflamatórios.

Abstract: This study aimed to compare the effect of two diets, one containing A1 β-casein (test) and the other A2 β-casein (control) in dogs, analyzing inflammatory markers and blood parameters for 30 days. It was possible to observe that the concentration of vitamin B12 was significantly higher ($p < 0.05$) in the control group, which may indicate an inverse relationship between the amount of B12 and the presence of inflammation. The group fed with A1 β-casein showed a higher eosinophil/lymphocyte ratio and monocyte/lymphocyte ratio ($p < 0.05$) compared to the control group, suggesting consequently greater dysbiosis, acidity and oxidative stress, with inflammation as a consequence in this group. Fibrinogen concentration was also higher ($p < 0.05$) in the group fed with A1 β-casein.The concentrations of C-Reactive Protein in the group that received A1 β-casein were higher ($p < 0.05$) than in the control group, which further highlights the influence of different diets on the inflammatory response and health status of dogs.

Keywords: β-casein A1. β-casein A2. Inflammatory Biomarkers.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O leite bovino é uma importante fonte de proteínas na alimentação humana. Das proteínas presentes no leite, cerca de 80% são caseínas. Estas se dividem em quatro grupos: α-S1 (30-46%), α-S2 (8- 11%), β (25-35%) e κ (8-15%) e são codificadas respectivamente pelos genes *CSN1S1*, *CSN1S2*, *CSN2* e *CSN3*, presentes no cromossomo 6 bovinos. As β-caseínas possuem 13 alelos: A1, A2, A3, A4, B, C, D, E, F, H1, H2, I e G sendo as formas mais comuns no leite de bovinos as β-caseínas A1 e A2 que se diferenciam pela mudança de um aminoácido na posição 67 da cadeia peptídica, uma prolina na A2 por uma histidina na A1.

Estudos indicam que, inicialmente, a população bovina possuía apenas o alelo para produção da β-caseína A2 e que por meio de uma mutação da prolina por histidina, surgiu o alelo da A1. A frequência do alelo A1 é maior em raças taurinas, como o Holandês e Pardo Suíço, intermediária na raça Jersey e muito baixa na raça Guernsey (Kaminski et al., 2007). No Brasil, Vercesi Filho et al. (2012), relataram uma frequência de 88,5% para o alelo A2 e 11,5% para o alelo A1 em uma população da raça Gir Leiteiro.

Sabe-se que a histidina presente na proteína A1 é susceptível à clivagem proteolítica, enquanto a prolina da proteína A2 não é (Taylor et al., 2017). Logo, uma vez que leite ou produtos derivados são consumidos, enzimas digestivas intestinais convertem facilmente a β-caseína A1 desses produtos no peptídeo opioide bioativo β-casomorfina7 (BCM7), enquanto a β-caseína A2 é convertida minimamente. A BCM-7 ativa os receptores μ-opioides, expressos em diversos tecidos do corpo, inclusive no trato gastrointestinal (Ho et al., 2014).

O consumo de leite e derivados com β-caseína A1 foi associado com diversas doenças de características crônica e inflamatória, como doenças cardiovasculares e diabetes mellitus. A BCM-7 também é associada com diminuição da motilidade intestinal através da redução da frequência e amplitude das contrações, além de outros estudos a apontarem como possível fator contribuinte para processos inflamatórios do intestino, o que pode levar a problemas no processo digestivo (Pal et al, 2015). Desta forma, podemos considerar que, a princípio, o benefício maior ao

consumir leite e derivados livres da β-caseína A1 se daria através de melhorias do processo digestivo e menor tendência ao desenvolvimento de processos inflamatórios.

O leite e seus derivados estão presentes em diversos tipos de alimentos devido aos seus altos valores proteicos e palatabilidade, além de serem necessários para o preparo de alimentos básicos para o consumo humano. Isso também ocorre em rações e alimentos do ramo pet food, o que possivelmente sujeita esses animais às mesmas condições desfavoráveis mencionadas anteriormente dos humanos que consomem β-caseína A1.

Atualmente os tutores de animais de companhia buscam oferecer melhor qualidade de vida aos seus animais, por conseguinte se torna importante estudar como o organismo de cães responde a ingestão da β-caseína A1, tendo em vista que análises apontam a probabilidade de ocorrência de processos que possam prejudicar o animal a nível fisiológico devido seu consumo. O presente projeto tem como objetivos estudar os mecanismos envolvidos nos possíveis efeitos causados por dietas com β-caseína A1 em cães, averiguando a presença de biomarcadores inflamatórios em comparação com dietas contendo β-caseína A2.

5 Conclusão

O presente estudo sugere que a dieta com β-caseína A2 (controle) pode estar relacionada a uma modulação mais favorável do status de saúde dos cães em comparação com a dieta com β-caseína A1 (teste). A maior concentração de vitamina B12 no grupo alimentado com β-caseína A2 sugere uma possível associação inversa entre B12 e inflamação.

As concentrações médias tanto da proteína C reativa quanto do fibrinogênio encontradas no Grupo Teste foram maiores aos valores encontrados em cães alimentados no Grupo Controle.

A relação eosinófilo/linfócito e relação monócito/linfócito maiores no grupo teste indicam a presença de maior estresse oxidativo e inflamação. Esses achados fornecem indícios de que a β-caseína A1 pode atuar como um fator disruptor endógeno que contribui para o agravamento e evolução de processos inflamatórios e desregulação do status de saúde em cães.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que são necessárias pesquisas adicionais com um maior número de animais, um período de avaliação mais longo e até mesmos indicadores inflamatórios adicionais para confirmar e aprofundar os resultados encontrados.

Priorizamos marcadores que facilitam a rotina clínica, facilmente disponibilizados pelos laboratórios de análises clínicas veterinárias, mas, adicionalmente, recomenda-se investigar outros marcadores inflamatórios e variáveis metabólicas e hormonais para uma avaliação mais abrangente dos efeitos das dietas contendo β-caseína A1 e β-caseína A2 na saúde dos cães.

Em suma, os resultados deste estudo sugerem que a dieta com β-caseína A2 pode ser uma opção mais benéfica para a modulação do status de saúde e redução da inflamação em cães. No entanto, são necessárias investigações mais detalhadas para confirmar esses efeitos e compreender completamente os mecanismos envolvidos nessa relação.

Os resultados encontrados no presente estudo são de grande relevância pois destacam a importância da composição nutricional das dietas e sua influência sobre a saúde e bem-estar dos cães. Além disso, fornecem base para futuros estudos que possam aprofundar o conhecimento sobre o papel da β-caseína A1 e A2 na modulação da resposta inflamatória e na promoção da saúde dos animais. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias nutricionais mais adequadas e personalizadas para a saúde de cães e possivelmente outras espécies animais.

REFERÊNCIAS

Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018, 15 de maio). Os papéis cruciais dos mediadores inflamatórios na inflamação: Uma revisão. *Mundo Veterinário*. Mundo Veterinário. https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635.

Aguiar F. J.B, Ferreira, M. J, Sales, M. M., Cruz. L. M. Neto, Fonseca, L. A.M., Sumita, N. M., Duarte, N. J.C., Linchtenstein, A., Duarte, A. J.S. (2013). Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. Artigos de Revisão. REV ASSOC MED BRAS.; 59(1):85-92. scielo.br/j/ramb/a/gKQtTBk44SPSqzYtcjtZTXt/?format=pdf&lang=pt pdf.

Ansar, W.; Ghosh, S.. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. Immunologic research, v. 56, n. 1, p. 131-142. DOI: 10.1007/s12026-013-8384-0. PMID: 23371836.

Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. (2014). Acute Chagas Disease: New GlobaL Challenges for an Old Neglected Disease. PLOS Neglected Tropical Diseases. Jul 31;8 (7): 1-10. e3010. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003010. PMID: 25077613; PMCID: PMC4117453.

Asahina, A., Kubo, N., Umezawa, Y., Honda, H., Yanaba, K. and Nakagawa, H. (2017). Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. J Dermatol**,** 44: 1112-1121. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13875.

Alencar, N; X. Kohayagawa A. Higino de Campos K. C. (2002) Metabolismo do ferro nos animais domésticos: revisão. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**,** v. 5, n. 2, p. 196-205, 1 jul.. DOI: 10.36440/RECMVZ.V5I2.3274.

Anziliero D., Bazzi E., Pain K.M., Valle S.F. & Kreutz L. 2013. Determination of serum levels of C-reactive protein (CRP) in dogs with changes in haematological parameters. Ciênc. Anim. Bras. 14(2):265-272. https://www.scielo.br/j/pvb/a/M3mLdWHcLNM3CFrLnZFTHRJ/?lang=en.

Baeta, J. S. V. (2015) Influência da suplementação de ferro e vitaminas hematopoiéticas (vitamina B12 e ácido fólico) no tempo de recuperação do hematócrito em cães após doação de sangue. Viçosa, MG. (ufv.br) pdf.

Barnett, MP et al. (2014) Dietary A1 β--casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β--casein in Wistar rats. International journal of food sciences and nutrition, v. 65, n. 6, p. 720-727. DOI: 10.3109/09637486.2014.898260. Epub 2014 Mar 20.

Black, S; Kushner, I; SalomlsAMOLS, D. (2004) C-reactive protein. Journal of Biological Chemistry, v. 279, n. 47, p. 48487-48490. DOI: 10.1074/jbc.R400025200. Epub 2004 Aug 26.

Cies'lin'ska, A. Kostyra, E. Kostyra, H. Olen'ski, K. Fedorowicz, E. & Kamin'ski. S. (2012) Milk from cows of different b-casein genotypes as a source of b-casomorphin-7. In International Journal of Food Sciences and Nutrition, June 2012; 63(4): 426–430. Milk from cows of different β-casein genotypes as a source of β-casomorphin-7 (researchgate.net) DOI: 10.3109/09637486.2011.634785.

Chuang, L. M., Wu, T. C., Wu, C. C., & Su, T. C. (1995). Exercise-induced changes in immune response. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi, 94(11), 647–652.

Compri-nardi, M.; Oliveira, C.; StellaA, M. B. (2009). Práticas de laboratório de bioquímica e biofísica: uma visão integrada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 96 p.

Coussens, L M.; Werb, Z. (2002) Inflammation and cancer. Nature, v. 420, n. 6917, p. 860-867. DOI: 10.1038/nature01322.

Damiani G., Pilla F., Leone P., Caccio S. (2009) Direct sequencing and bidirectional allelle specific polymerase chain reation of the bovine **β**-casein B variant. Anim. Genet. 23:561-566. DOI: 10.1111/J.1365-2052.1992.TB00180.X.

Daniloski, D., D'Cunha, N. M., McCarthy, N. A., O'Callaghan, T. F., McParland, S., & Vasiljevic, T. (2021). Resultados relacionados à saúde do polimorfismo genético de variantes bovinas de β-caseína: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. *Tendências em Ciência e Tecnologia de Alimentos*, *111*, 233-248. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.073.

Dinarello, C A. (2011). A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. European journal of immunology, v. 41, n. 5, p. 1203-1217. DOI: 10.1002/EJI.201141550.

Elliot R.B.; Harris, D.P.; Hill, J.P.; Bibby, N.J.; Wasmuth, H.E. Type I (insulindependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption.

Diabetologia, v.42, p. 292-296. DOI: 10.1007/S001250051153.

Falce, M. C. L. B. (2009). Hematologia de Répteis - Revisão Bibliográfica. 53 p. Monografia (Pós-graduação em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais Selvagens e Exóticos) - Universidade Castelo Branco, Instituto Qualittas de Pós Graduação. Campinas. Hematologia de Repteis - Maria Cecilia Lopes Bitten Court Falce | PDF | Sangue | Núcleo celular (scribd.com).

Feitian L, Xunbei S, Chunfu D, (2020). Prognostic value of pre-operative peripheral inflammation markers in patients with squamous cell carcinoma of the external auditory canal, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, Volume 88, Issue 2, 2022, P. 161-167, ISSN 1808-8694. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.018.

Gonzalez, F. H. D.; Scheffer, J. F. S. (2003) Perfil sanguíneo: ferramenta de análise clínica, metabólica e nutricional. In: I SIMPÓSIO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA DA REGIÃO SUL DO BRASIL, 2003, Porto Alegre. Anais [...]. Porto Alegre: UFRGS. 73-89 p.

Gonzalez, F. H. D.; Silva, S. C. (2017). Introdução à bioquímica clínica veterinária. ePub rev., atual. e ampl. Porto Alegre: ISBN 978-65-00-43160-5. Disponível em: http://hdl.handle.net/10183/237269.

Gonzalez, F. H. D.; Silva, S. C. (2008). Patologia clínica veterinária: texto introdutório. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 342.

Greenwood-van M, B. et al. (2004). Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. Neurogastroenterology & Motility, v. 16, p. 46-53.

Grego, K. F. et al. (2006). Referências hematológicas para a jararaca de rabo branco (Bothrops leucurus) recém capturadas da natureza. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v. 58, n. 6, p. 1240-1243.

Haq, M. R. Ul et al. (2014). Comparative evaluation of cow β--casein variants (A1/A2) consumption on Th 2-mediated inflammatory response in mouse gut. European journal of nutrition, v. 53, n. 4, p. 1039-1049. DOI: 10.1007/S00394-013-0606-7.

Ho, S. et al. (2014). Comparative effects of A1 versus A2 β--casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. European journal of clinical nutrition, v. 68, n. 9, p. 994-1000. DOI: 10.1038/EJCN.2014.127.

Holzer, P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. Regulatory peptides, v. 155, n. 1-3, p. 11-17. DOI: 10.1016/J.REGPEP.2009.03.012.

Ho V, Massey T E, King W D. (2013). Effects of methionine synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphims on markers of one-carbon metabolism. Genes Nutr; 8(6): 571-80. DOI: 10.1007/S12263-013-0358-2.

Jianqin, S; Leiming, X.; Lu, X.; Yelland, G. W.; Ni, J.; Clarke, A. J. (2016). Effects of milk containing only A2 β- casein versus milk containing both A1 and A2 β- casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows milk. Nutrition Journal. abr. DOI: 10.1186/S12937-016-0147-Z.

Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, et al. (2010). Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: Implications for altered one-carbon metabolism. Psychiatry Res 2010; 175:47–53. DOI: 10.1016/J.PSYCHRES.2009.01.013.

Kamiński S, Cieslińska A, Kostyra E. (2007). Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. J Appl Genet;48(3):189-98. DOI: 10.1007/BF03195213. PMID: 17666771.

Kimura, A; Kishimoto, T. (2010). IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. European journal of immunology, v. 40, n. 7, p. 1830-1835. DOI: 10.1002/EJI.201040391.

Kumar, A et al. (2018). Milk proteins, health issues and its implications on National Livestock Breeding Policy of India. Current science, v. 115, n. 7, p. 1393. DOI: 10.18520/CS/V115/I7/1393-1398.

Lima, R R. et al. (2007). Inflamação em doenças neurodegenerativas. Rev. Para. Med., Belém, v. 21, n. 2, p. 29- 34, jun. 2007.

Leppert, W. (2012). The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. Contemporary Oncology, v. 16, n. 2, p. 125. DOI: 10.5114/WO.2012.28792.

Martin, G R.; Wallace, J L. (2006) Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. Experimental Biology and Medicine, v. 231, n. 2, p. 130-137. DOI: 10.1177/153537020623100202.

Mathew, B et al. (2011) The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. Anesthesia and analgesia, vol. 112, n. 3, p. 558-567. DOI: 10.1213/ANE.0B013E31820568AF.

McLachlan, C.N.(2001). B- casein A1, ischemic heart desease mortality and other illness. Med.Hypotheses, v.56, p. 262-272, 2001. DOI: 10.1054/MEHY.2000.1265.

Moretti, I. (2023, 22 junho).Estudos caso-controle: o que são, como fazer e exemplo (viacarreira.com).

Neurath, M F.; Finotto, S. (2011) IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. Cytokine & growth factor reviews, v. 22, n. 2, p. 83-89. DOI: 10.1016/J.CYTOGFR.2011.02.003.

Noack, Mélissa; Miossec, Pierre. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmunity reviews, v. 13, n. 6, p. 668-677, 2014.

Olen'ski, K.; Cies'lin'ska, A.; Suchocki, T.; Szyda, J.; Kamin'ski, S. (2012). Polimorfismo em sequências codificantes e regulatórias do gene da beta-caseína está associado a características de produção de leite em bovinos Holstein-Friesian. https://api.semanticscholar.org/CorpusID:53122225.

Padilla D. J, Zambrano A. JC. (2021). Estructura, propiedades y genética de las caseínas de la leche: una revisión. CES Med. Zootec; 16(3): 62-95. https://dx.doi.org/10.21615/ cesmvz.5231.

Pal, S; Woodford, K.; Kukuljan, S.; Ho, S. (2015). Milk intolerance, β- casein and lactose. Nutrients, 7, 7285-7297. DOI: 10.3390/NU7095339.

Paniz, C. et al. (outubro 2005). Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab, v. 41, n. 5, p. 323-34.

Ren, K; Torres, R. (2009). Role of interleukin-1β during pain and inflammation. Brain research reviews, v. 60, n. 1, p. 57-64. DOI: 10.1016/J.BRAINRESREV.2008.12.020.

Santiso RM, López SP, Robert CL, et al. (2016). Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. Mediciego; 22 (Suppl: 1):66-76. (medigraphic.com).

Silva. M. N. (2017). Hematologia veterinária. Belém: EditAEDi. E-book. Disponível em: http://www.multimidia.ufpa.br/jspui/handle/321654/2525.

Sethi, G et al. (2008). TNF: a master switch for inflammation to cancer. Front biosci, v. 13, n. 2, p. 5094-5107, 2008. DOI: 10.2741/3066.

Severo J. S.; Santana A. E.; Larsson Jr C. E.; Michalany N. S.; Aoki V.; Larsson C. E. (2016). Avaliação da proteína C reativa como marcador inflamatório e de seu potencial para monitoração terapêutica em casos de pênfigo foliáceo e de piodermite superficial na espécie canina. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 13, n. 3, p. 40-40, 18 jan/16.

Shrivastava, Amit Kumar et al. (2015). C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. The Egyptian Heart Journal, v. 67, n. 2, p. 89- 97. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260814001173?via%3Dihub.

Sproston, N R.; Ashworth, J J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. Frontiers in immunology, v. 9, p. 754. DOI: 10.3389/FIMMU.2018.00754.

Steinerova, A. et al. (2009). B- CASEIN A1 IS A POSSIBLE RISK FACTOR FOR ATHEROSCLEROSIS: W-A213. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, v. 47. DOI: 10.1016/S1567-5688(09)71422-9.

Sun, L; Richard, D. Y. (2016). Serum amyloid A1: Structure, function and gene polymorphism. Gene, v. 583, n. 1, p. 48-57. DOI: 10.1016/J.GENE.2016.02.044.

Tanaka, T; Narazaki, M; Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology, v. 6, n. 10, p. a016295. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A016295.

Taylor, S. B., Dwyer, K. Woodford, K. Kost. N. (2017). Revisão Sistemática dos Efeitos Gastrointestinais da A1 em Comparação com a A2 β-Caseína. 8(5):739-748. DOI: 10.3945/an.116.013953.

Thrall, M. A. et al. (2017). Hematologia e bioquímica clínica veterinária. Tradução: Alexandre Barros. 2 ed. Reimp. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. Roca Ltda.

Vercesi Filho, A.E.; Camargo, G. M. F.; Cardoso, D. F.; Zafra, L. F.; Fernandes, A. R.; Tonhati, H.(2012). Identificação de alelos A1 e A2 para o gene da beta-caseína na raça Gir Leiteiro. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE MELHORAMENTO ANIMAL. 9.

João Pessoa. Anais... João Pessoa, Paraíba: Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal, 2012. Microsoft Word - sbmaA2 (sbmaonline.org.br).

Zhang, Y et al. (2019). Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases. Advances in clinical chemistry, v. 90, p. 25-80. DOI: 10.1016/BS.ACC.2019.01.002.

Zoghbi, Sandra et al. (2006). β--Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ-opioid pathway. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, v. 290, n. 6, p. G1105-G1113. DOI: 10.1152/AJPGI.00455.2005.