

Tolerase® G para uso em suplementos alimentares: Perguntas & Respostas



1. O que é Tolerase® G?

- Tolerase® G é uma enzima digestiva exclusiva baseada em evidências que ajuda a digerir o glúten oculto e involuntário e apoia os consumidores que buscam ajuda para a digestão do glúten.
- Seu objetivo é apoiar os consumidores que seguem uma dieta com restrição de glúten. Tolerase® G não visa substituir uma dieta sem glúten, nem a prevenir ou tratar a doença celíaca.

2. Qual é a nomenclatura para Tolerase® G?

- De acordo com o Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (IUBMB, na sigla em inglês), a Tolerase® G é classificado da seguinte forma:
 - Nome sistemático: *prolil oligopeptidase*
 - Sinônimos: *Prolil endopeptidase, endopeptidase específica de prolina endoprolilpeptidase*
 - Número da Comissão Enzimática: E.C. 3.4.21.26
 - Número CAS da enzima: 72162-84-6
- A Tolerase® G pertence à classe EC de "prolil oligopeptidases". No entanto, cientificamente, a Tolerase® G é na verdade uma prolil endopeptidase porque pode cortar proteínas grandes e intactas, enquanto as prolil oligopeptidases podem cortar apenas peptídeos de até 30 aminoácidos de comprimento (como sugerido pelo termo 'oligo').

3. Qual é a origem da Tolerase® G?

- A prolil endopeptidase ácida é produzida por uma cepa de *Aspergillus niger* geneticamente modificada para superexpressar o gene da prolil endopeptidase ácida de *Aspergillus niger*, gepA.

4. Quais são as outras enzimas no mercado de suplementos alimentares?

- A enzima mais frequentemente encontrada em suplementos alimentares em relação à digestão do glúten é a enzima dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV). A Tolerase® G é uma enzima prolil endopeptidase, atualmente vendida, entre outros, na UE, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia.

5. O que torna a Tolerase® G diferente de outros produtos no mercado?

- As proteínas do glúten são ricas em aminoácidos prolina e por isso são difíceis de digerir pelas nossas enzimas digestivas normais. A Tolerase® G é uma enzima prolil endopeptidase, o que significa que ela pode clivar especificamente resíduos de prolina no glúten e, assim, digerir o glúten com eficácia. A Tolerase® G pode cortar dentro de proteínas grandes e intactas cortando atrás dos aminoácidos prolina dentro da proteína inteira.
- Em contraste, a dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV),

frequentemente encontrada em suplementos alimentares, é uma exoprotease, o que significa que ela só tem a capacidade de cortar dipeptídeos nas extremidades de uma proteína, e não dentro de uma proteína, desde que o segundo aminoácido seja alanina ou preferencialmente prolina, e esteja localizado no N-terminal e não no C-terminal da proteína. Portanto, ela é muito menos eficaz do que a Tolerase® G na digestão do glúten.

- A Tolerase® G tem um pH ácido ótimo do estômago, enquanto outras enzimas têm um pH ótimo quase neutro. Além disso, a Tolerase® G demonstrou ser resistente a condições gástricas.
- A Tolerase® G fornece atividade por volume muito alta em comparação com outras enzimas, exigindo pouco volume em um suplemento alimentar.
- Ao medir a digestão do glúten, os dados in vitro mostram que a Tolerase® G supera a eficiência da digestão do glúten em comparação com outros suplementos alimentares no mercado (Janssen PLoS One 2015).
- As evidências da Tolerase® G são respaldadas por dados publicados e revisados por pares de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, demonstrando que ele pode digerir o glúten de maneira eficaz em humanos.

6. Por que o consumidor está procurando a Tolerase® G?

- É cada vez maior o número de consumidores que se identificam como intolerantes ou sensíveis ao glúten e, por isso, procuram seguir uma dieta restrita em glúten.
- A manutenção de uma dieta confiável livre de glúten é um desafio, pois muitos produtos contêm glúten oculto. Embora existam produtos sem glúten, nem sempre é possível o controle total da ausência de glúten. A ingestão involuntária de glúten é uma grande preocupação, e o controle sobre a ingestão de glúten é particularmente desafiador durante eventos sociais, refeições fora de casa ou viagens.
- A Tolerase® G ajuda quem procura apoio para a digestão indesejada de glúten em situações em que o controle de alimentos sem glúten nem sempre é possível.

7. Posicionamento da DNP

- A DSM elaborou uma declaração para os clientes comunicarem o seguinte
 - A DSM solicitará aos clientes que rotulem seus produtos contendo AN-PEP (*Aspergillus niger*-prolil endopeptidase) da seguinte forma: "Tolerase® G não visa substituir uma dieta sem glúten. Tolerase®G não visa tratar ou prevenir a doença celíaca."
 - Esta também será uma condição dos contratos de licença de marca registrada do Tolerase® G.
- Algumas sociedades celíacas se opuseram à enzima, principalmente a German Celiac Society (DZG). A principal razão para a oposição é o medo de que a enzima encoraje as pessoas com doença celíaca a começar a comer glúten novamente, abstando-as de sua dieta regular sem glúten, e a enzima não as protegeria totalmente contra a exposição ao glúten. A UK Celiac Society tem o mesmo ponto de vista, mas concorda com a enzima como uma opção de segurança para aqueles que não conseguem controlar o glúten de base.

Tolerase® G para uso em suplementos alimentares: Perguntas & Respostas



DSM
BRIGHT SCIENCE. BRIGHTER LIVING.

- Durante a avaliação de novos alimentos, alguns Estados Membros da UE se opuseram à enzima (Holanda e Hungria). O principal motivo da oposição foi o medo de que as pessoas com doença celíaca voltassem a consumir glúten e porque a população visada estava mal descrita (por falta de critérios para diagnosticar as pessoas sensíveis ao glúten). Este tem sido o motivo para a DSM recomendar aos clientes que rotulem seus produtos conforme indicado acima.

8. Como a Tolerase® G funciona?

- A Tolerase® G é uma prolina endopeptidase – o que significa que ele pode se dividir atrás do aminoácido prolina e, portanto, pode digerir o glúten.
- A Tolerase® G demonstrou em estudos humanos que pode digerir o glúten no trato digestivo de voluntários humanos.
- A Tolerase® G pode ser convenientemente consumido como um suplemento imediatamente antes ou com uma refeição que possa conter glúten. Os resultados do estudo mostram que a Tolerase® G começa a agir imediatamente após o consumo.

9. Qual é a evidência para Tolerase® G

- A Tolerase® G demonstrou in vitro ser o único suplemento de enzima digestiva no mercado que efetivamente degrada a atividade imunogênica do glúten (Janssen PLoS One 2015).

- Em estudos controlados randomizados em humanos, a Tolerase® G demonstrou degradar o glúten indesejado no estômago em 80% a 90%, independentemente da quantidade de glúten (Salden AP&T 2015 e König Nature Scientific Reports 2017). O último estudo com voluntários sensíveis ao glúten demonstrou que a Tolerase® G foi capaz de reduzir a maior parte do glúten "oculto" (0,5 g) no estômago antes de entrar no intestino delgado.

10. Quais são as especificações das características do produto?

- A atividade enzimática padronizada de Tolerase® G é mínima. 580 000 PPI (min. 34,8 PPU) /g de produto
- A Tolerase® G é um produto microgranulado com excelente fluidez e compressibilidade para uso em comprimidos e cápsulas
- A Tolerase® G tem uma cor esbranquiçada a amarelo alaranjado (a cor pode mudar de lote para lote), alta solubilidade e sabor suave
- A Tolerase® G mantém sua atividade declarada por pelo menos 24 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado na embalagem original fechada e em temperatura inferior a 15°C.
- A Tolerase® G está disponível em sacos de alumínio comerciais de 5 kg e sacos de amostra de alumínio de 150 g
- A Tolerase® G está sujeito a limites rígidos para metais pesados, contaminantes microbiológicos e micotoxinas, conforme refletido nas especificações.

11. Como atividade da Tolerase G é medida?

- A atividade enzimática descrita nos estudos publicados é

expressa nas chamadas Unidades de Prolil Peptidase (PPU, na sigla em inglês). Uma PPU é definida como a quantidade de enzima que irá liberar p-nitroanilida a uma taxa de um micromol por minuto nas condições do ensaio

- A DSM propôs o PPI, Protease Picomol International, como a quantidade de enzima que libera um picomole de p-nitroanilida (pNA) por segundo sob condições de ensaio definidas (pH 4,6 e 37°C). O PPI é agora a unidade oficial reconhecida pela Health Canada e pela decisão de implementação da Comissão (UE) 2017/1387.
- A conversão inclui um fator 1000 000 de micromol para picomole, bem como um fator 60 de minutos para segundo. Um fator de multiplicação de 16 666,67 deve ser aplicado para converter PPU em PPI. Vice-versa, um fator de 0,00006 deve ser aplicado para converter PPI em PPU. Exemplo para a conversão entre PPU e PPI é mostrado na especificação da Decisão de Implementação da Comissão (UE) 2017/1387 em que a atividade de 580 000 PPI/g corresponde a 34,8 PPU/g.

12. Qual é a dosagem recomendada de Tolerase® G?

- A dose de 333 333 PPI (20 PPU) por grama de glúten demonstrou ser eficaz em estudos (80% a 90% da digestão do glúten no estômago). O estudo mais recente (König Nature Scientific Reports 2016) mostrou que 166.666 PPI (10 PPU) por grama de glúten foi igualmente eficaz.
- Assumindo uma ingestão mediana de glúten de 0,5 g de glúten por dia, seriam necessários cerca de 80.000 PPI de Tolerase® G (138 mg) por dia distribuídos em 3 refeições; ou seja, 26.666 PPI (46 mg) por refeição, 3 vezes ao dia. Esta dose pode ser aumentada para 2 comprimidos por refeição, dependendo da incerteza do teor de glúten na refeição

Ingestão estimada de glúten	Dosagem de Tolerase® G
0,5 g por dia 26.666 PPI)	80.000 PPI (3x ao dia)
1 g por dia 333 PPI)	160 000 PPI (3x ao dia 53

- Na UE, o Tolerase® G é autorizado como um novo alimento em suplemento alimentar, conforme definido na Diretiva 2002/46/CE, na dose máxima de 120 PPU/dia (2x106 PPI/dia) para a população adulta em geral. Esta dose segura máxima corresponde a 2,7 g de preparação enzimática/dia ou 3,45 g de preparação enzimática final de Tolerase® G com maltodextrina (ver PDS –para mais detalhes).
- Nos EUA, a Tolerase® G é permitido como ingrediente dietético para suplemento alimentar em um máximo de 150 PPU/dia (3 porções de uso único por dia, cada uma contendo 50 PPU) (2,5x106 PPI/dia).
- No Brasil, a Tolerase® G é permitido como ingrediente dietético para suplemento alimentar em um máximo de 3.44g/dia sendo a dosagem mínima 574mg/dia.

13. A Tolerase® G é seguro?

- Sim, a Tolerase® G é segura, é uma enzima que tem sido usada com segurança na cadeia alimentar há anos.
- Não houve relatos de efeitos colaterais associados à Tolerase® G em testes em humanos.
- Após a apresentação de um novo dossiê sobre alimentos pela

Tolerase® G para uso em suplementos alimentares: Perguntas & Respostas



DSM, o PAINEL da EFSA avaliou a enzima destinada ao consumo humano para uso em suplementos alimentares para a população adulta em geral e concluiu que o novo alimento, Tolerase® G, é seguro para o uso pretendido utilização ao nível de uso pretendido (EFSA Journal, 15 de fevereiro de 2017). Este parecer da EFSA é a base para a autorização como um novo alimento na UE.

14. Existe uma alegação de saúde aprovada na UE?

- Não, não há alegação de saúde aprovada na UE. A DNP está colocando a enzima para indivíduos não celíacos sensíveis ao glúten. No entanto, não há marcadores ou critérios para diagnosticar intolerância ou sensibilidade ao glúten, exceto para queixas autorrelatadas ao consumir glúten. Julgou-se que seria muito difícil medir o impacto de Tolerase® G na melhora das queixas (na ausência de marcadores) nessa população, e nenhum ensaio clínico foi iniciado para demonstrar os benefícios da enzima para a saúde.
 - O que pode ser colocado em um rótulo de Suplemento Dietético/Suplemento Alimentar?
 - Na UE, a única alegação que podemos usar é “suplemento alimentar com prolil oligopeptidase” e devemos usar as isenções de responsabilidade “O Tolerase® G não visa substituir uma dieta sem glúten e não visa tratar ou prevenir a doença celíaca”. (ver ponto 7 Posicionamento DSM).
 - No Canadá, as alegações são limitadas a “Pode ajudar na digestão do glúten”, o rótulo também deve ter o texto de segurança afirmando que “O Tolerase® G não visa substituir uma dieta sem glúten e não visa tratar ou prevenir a doença celíaca .”, e “Se os sintomas persistirem ou piorarem, consulte um médico”.
 - Nos EUA, há alguma flexibilidade, desde que não sejam alegações de medicamentos (por exemplo, não façam referência à doença celíaca ou posicionem-se como substitutos da dieta sem glúten) e sejam verdadeiras e não enganosas. Exemplos de alegações:
 - “O Tolerase® G ajuda a inativar o glúten não intencional/oculto”
 - “O Tolerase® G ajuda o corpo a digerir o glúten”
 - “Tolerase® G para facilitar a digestão do glúten” “Tolerase® G ajuda a digerir alimentos que contêm glúten”
- Isenção de responsabilidade obrigatória:
 “O Tolerase® G não é adequado para substituir uma dieta sem glúten. O Tolerase® G não é adequado para o tratamento ou a prevenção da doença celíaca.”
- No Brasil a única alegação que podemos usar é “a protease pode auxiliar na digestão do glúten”

15. A Tolerase® G é adequado para todas as idades?

- Não, a Tolerase® G é adequada apenas para a população adulta em geral. Não se destina ao consumo de lactentes e crianças pequenas (menores de 36 meses).
- No Brasil, a Tolerase® G está aprovada para adultos acima de 19 anos, exceto lactantes e gestantes

16. Quais são registros regulatórios para o Tolerase® G?

- Notificação de Novo Ingrediente Dietético (NDI, na sigla em inglês) para o FDA dos EUA protocolada em 2009 sob o nome PEP2COMFORT™ (NDI 576, Docket FDA-1995-s-0039)
- Arquivo Mestre para uso como ingrediente de produto de saúde natural no Canadá
- Novos alimentos autorizados na UE (decisão de implementação da Comissão (UE) 2017/1387)
- Listado como Ingrediente de Medicina Complementar na Austrália
- Listado como uma substância permitida na Nova Zelândia
- Listado como substâncias restritas de suplementos dietéticos na Turquia
- Aprovado como ingrediente para a categoria SUPLEMENTO ALIMENTAR no Brasil. Produto final precisa ser registrado.