



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0617653-4 B1



(22) Data do Depósito: 06/10/2006

(45) Data de Concessão: 13/08/2019

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO DE CADEIA LONGA E/OU NUCLEOTÍDEO PARA A PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO PARA ESTIMULAR A SAÚDE DE UM BEBÊ NASCIDO VIA PARTO CESARIANO

(51) Int.Cl.: A23L 33/21; A23C 9/123; A23C 9/20; A23L 29/00; A23L 33/10; (...).

(52) CPC: A23L 33/21; A23C 9/1234; A23C 9/203; A23C 9/206; A23L 29/065; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/10/2005 EP 05023029.1.

(73) Titular(es): N.V. NUTRICIA.

(72) Inventor(es): JOACHIM SCHMITT; GÜNTHER BOEHM; CHISTOPHER BEERMANN.

(86) Pedido PCT: PCT NL2006050248 de 06/10/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/046699 de 26/04/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/04/2008

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção se refere a métodos para alimentar e estimular a saúde de bebês nascidos via parto cesariano compreendendo administrar ácidos graxos de poliinsaturados de cadeia longa e/ou nucleotídeos.

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO ÁCIDO GRAXO POLIINSATURADO DE CADEIA LONGA E/OU NUCLEOTÍDEO PARA A PREPARAÇÃO DE UM PRODUTO PARA ESTIMULAR A SAÚDE DE UM BEBÊ NASCIDO VIA PARTO CESARIANO.”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção diz respeito aos métodos para alimentação e terapia em bebês nascidos via parto cesariano.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[002] Os bebês têm um intestino imaturo ao nascimento. Após o nascimento, o trato gastrointestinal neonatal submete-se a um rápido desenvolvimento e maturação, incluindo formação de muco e maturação e fechando as junções curtas aos alérgenos, toxinas e microrganismos patogênicos. No leite humano há muitos fatores que estão presentes e que melhoram a maturação do intestino.

[003] Uma barreira intestinal permeável, imatura representa uma função na aquisição de inflamação intestinal, infecções, diarreia e doenças atópicas incluindo alergia a alimentos. Um intestino maduro corretamente, especialmente em combinação com uma flora intestinal saudável, resulta em uma incidência reduzida de infecções, um sistema imune fortalecido, uma incidência reduzida de alergia a alimentos e/ou outras doenças atópicas, e/ou uma incidência reduzida de diarreia, constipação e/ou inflamação intestinal.

[004] A permeabilidade intestinal diminui mais rápido em bebês alimentados pelo peito que em bebês alimentados por fórmula. Entretanto, nem sempre a alimentação pelo peito é viável.

[005] WO 2004112509 descreve uma composição para induzir um padrão de maturação da barreira intestinal similar àquele observado em bebês alimentados pelo peito e capacitar a melhoria maturação da barreira intestinal, por exemplo, durante o estresse neonatal.

[006] WO 2005122790 descreve um método para estimular a integridade da barreira em um mamífero por administrar a um mamífero uma composição compreendendo: ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA) e ácido aracdônico (ARA), e pelo menos dois oligossacarídeos distintos.

[007] EP1549158 descreve composições de fórmula para bebê que compreendem 3,2 mg/L à 15,4 mg/L de CMP; 1,8 mg/L a 11,0 mg/L de UMP; 1,8 mg/L a 8,0 mg/L de GMP; 0,1 mg/L a 2,2 mg/L de IMP; e 2,5 mg/L a 13,2 mg/L de AMP.

[008] WO03043445 descreve alimentos processados para bebês que são formulados com a) óleos, b) nucleotídeos, c) óleos e nucleotídeos.

[009] Natren® manufatura o produto pró-biótico Life Start® que é designado especificamente para bebês e adequado para bebês nascidos por parto cesariano. Life Start® é feito com *Bifidobacterium infantis*. Devido ao produto Life Start® conter somente uma única espécie de *Bifidobacteria*, os benefícios para o bebê serão muito limitados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] Os presentes inventores descobriram que os bebês nascidos por parto cesariano têm uma flora intestinal que é diferente da flora intestinal de bebês nascidos por parto normal. Particularmente, bebês nascidos por parto cesariano têm uma taxa reduzida de colonização intestinal por *Bifidobacteria* e têm uma flora intestinal de *Bifidobacterium* menos diversa em relação às espécies que possuem os bebês nascidos por parto normal, particularmente faltando *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium bifidum*. Descobriu-se adicionalmente que a flora intestinal de bebês nascidos por parto cesariano tem um conteúdo de *Bifidobacteria* mais baixo, quando comparada à flora intestinal de bebês nascidos por parto normal. Adicionalmente, descobriu-se que a flora intestinal

de bebês nascidos por parto cesariano tem um elevado conteúdo de (indesejável) *Escherichia coli* seis semanas após o parto.

[0011] Uma flora gastrointestinal completamente desenvolvida e saudável tem efeitos fisiológicos importantes. Um aspecto importante é que isso reduz a ocorrência de infecções (gastrointestinais). Em virtude de bebês nascidos por parto cesariano carecerem de uma flora saudável, prevenir a infecção é particularmente importante para estes bebês. Estes bebês normalmente nascem em um ambiente hospitalar, o que é um risco para a infecção patogênica devido à ocorrência de bactérias nosocomiais. Adicionalmente, o desenvolvimento debilitado de uma flora intestinal saudável resulta em uma colonização mais rápida por bactéria patogênica quando se comparada a uma situação em que o trato intestinal dos bebês é inoculado por bactérias maternas originadas da flora vaginal e fecal materna. Com o objetivo de prevenir a remoção bacteriana ou remoção de (endo ou exo) toxinas das bactérias através da barreira intestinal destes patógenos (nosocomiais), é de extrema importância melhorar e/ou acelerar a maturação intestinal em bebês nascidos por parto cesariano.

[0012] A melhoria da maturação da barreira intestinal e/ou integridade da barreira em bebês nascidos por parto cesariano, além disso, reduz a incidência de inflamação intestinal, alergia a alimentos e/ou outras doenças atópicas.

[0013] Os inventores reconheceram que a função da barreira dos bebês nascidos por parto cesariano é prejudicada, e observaram que ácidos graxos poliinsaturados de cadeias longas (LC-PUPA) e/ou nucleotídeos melhoram a maturação e a integridade da barreira intestinal, e/ou têm um efeito antiinflamatório em bebês nascidos por parto cesariano. LCPUFA, além disso, promove a adesão de bactérias produtoras de ácido láctico à superfície da mucosa. Então, a presente invenção relaciona-se ao uso de composições compreendendo LC-PUFA e/ou nucleotídeo que particularmente objetiva a)

diminuir a incidência de infecções através do aumento da maturação e/ou integridade barreira da intestinal, b) diminuir a incidência de alergia (alimento) e/ou doenças atópicas através do aumento da maturação e/ou integridade barreira da intestinal, c) amortecer ou dominar processos inflamatórios intestinais que de outra forma aumentariam ainda mais a permeabilidade da barreira intestinal, e/ou d) melhorar a flora através do aumento da colonização de bactérias produtoras de ácido lático para as superfícies das mucosas em bebês nascidos por parto cesariano.

[0014] Em um aspecto adicional, a presente invenção pode ser adequadamente posta em prática pela incorporação dos ingredientes ativos presentes em uma composição nutricional. Tal composição pode ser administrada ao bebê sem proporcionar uma carga pesada ao bebê nascido por parto cesariano.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[0015] A presente invenção provê o uso de uma composição compreendendo (i) ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUFA); e/ou (ii) pelo menos um selecionado do grupo que consiste em (a) nucleotídeo e (b) precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases purinas, bases piridinas, ribose e desoxirribose para a produção de uma composição para administração a um bebê nascido por parto cesariano. Em um aspecto adicional, o presente método provê o uso de uma composição compreendendo (i) ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUFA); e/ou (ii) pelo menos um selecionado do grupo que consiste em (a) nucleotídeo e (b) precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases purinas, bases piridinas, ribose e desoxirribose para a produção de uma composição para i) tratamento e/ou prevenção de doenças em bebês nascidos por parto cesariano e/ou ii) a estimulação da saúde em bebês nascidos por parto cesariano.

[0016] A presente invenção também fornece um método para alimentar um bebê nascido por parto cesariano, o dito método compreendendo administrar ao dito bebê uma composição compreendendo (i) ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUPA) e/ou (ii) pelo menos um selecionado do grupo que consiste em (a) nucleotídeo e (b) precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases purinas, bases piridinas, ribose e desoxirribose.

Parto Cesariano

[0017] Um parto cesariano (corte-c) é um procedimento cirúrgico em que um bebê nasce por meio de uma incisão feita na parede abdominal da mãe, e então por meio da parede do útero. Um parto cesariano é usualmente realizada quando esta é mais segura para a mãe ou para o bebê do que o parto normal. Outras vezes, uma mulher pode escolher ter um parto cesariano em vez de preferir o parto normal de seu bebê.

Ácidos graxos poliinsaturados de cadeias longas

[0018] Durante esta descrição, a composição quando usada no método de acordo com a presente invenção é frequentemente referida como "presente composição". A presente composição preferivelmente compreende ácidos graxos poliinsaturados de cadeias longas (LC-PUPA). LC-PUPA são ácidos graxos em que a cadeia acila tem um comprimento de 20 a 24 átomos de carbono (preferivelmente 20 ou 22 átomos de carbono) e em que a cadeia acila compreende pelo menos duas ligações insaturadas entre os ditos átomos de carbono na cadeia acila. Mais preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos um LC-PUPA selecionado do grupo que consiste em ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n3), ácido docosaexaenóico (DHA, 22:6 n3), ácido aracdônico (ARA, 20:4 n6) e ácido docosapentaenóico (DPA, 22:5 n3). Observou-se que EPA, DHA e ARA reduzem efetivamente a permeabilidade da junção de oclusão intestinal (veja exemplo 2). A permeabilidade da junção de oclusão reduzida diminui a ocorrência de

infecção e/ou reduz a passagem de alérgenos e/ou reduz a passagem de (endo ou exo) toxinas bacterianas. Consequentemente, a incorporação de LC-PUPA, preferivelmente EPA, DHA, DPA e/ou ARA, na presente composição melhora a integridade da barreira intestinal, que é extremamente importante para bebês nascidos por parto cesariano, uma vez que estes bebês têm uma flora intestinal menos desenvolvida e consequentemente uma maturação vagarosa da barreira intestinal. LC-PUPA adicionalmente têm efeitos antiinflamatórios e promovem a adesão de bactérias produtoras de ácido láctico às superfícies da mucosa, dessa forma estimulando o desenvolvimento de uma flora saudável, que são vantagens adicionais para o uso em bebês nascidos por parto cesariano.

[0019] Uma vez que uma baixa concentração de ARA, DHA, DPA e/ou EPA é já efetiva em reduzir a permeabilidade da junção de oclusão, o conteúdo de LC-PUPA na presente composição, que é preferivelmente uma composição nutricional, preferivelmente não excede a 15 % em peso do conteúdo de gordura total, preferivelmente não excede 10 % em peso, ainda mais preferivelmente não excede 5 % em peso. Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos 0,1 % em peso, preferivelmente pelo menos 0,25 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,5 % em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 0,75 % em peso LC-PUPA do conteúdo de gordura total. Pelo mesmo motivo, o conteúdo EPA preferivelmente não excede 5 % em peso da gordura total, mais preferivelmente não excede 1 % em peso, mas está preferivelmente pelo menos 0,025 % em peso, mais preferivelmente pelo menos 0,05 % em peso da gordura total. O conteúdo DHA preferivelmente não excede 5 % em peso, mais preferivelmente não excede 1 % em peso, mas é pelo menos 0,1 % em peso da gordura total. Como ARA foi considerado particularmente efetivo na redução da permeabilidade da junção de oclusão, a presente composição compreende relativamente grandes quantidades, preferivelmente pelo menos

0,1 % em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 0,25 % em peso, acima de tudo preferivelmente pelo menos 0,35 % em peso ARA da gordura total. O conteúdo ARA preferivelmente não excede 5 % em peso, mais preferivelmente não excede 1 % em peso da gordura total. Quando a composição enteral presente compreende ARA, EPA e DHA são vantajosamente adicionados para equilibrar a ação de ARA, por exemplo, reduzindo a ação pró-inflamatória potencial dos metabólitos de ARA. Excesso de metabólitos de ARA podem causar inflamação. Então, a presente composição preferivelmente compreende ARA, EPA e DHA, em que a proporção de peso ARA/DHA preferivelmente é acima de 0,25, preferivelmente acima de 0,5, ainda mais preferivelmente acima de 1. A proporção ARA/DHA é preferivelmente inferior a 25, mais preferivelmente inferior a 15. A proporção de peso ARA/EPA está preferivelmente entre 1 e 100, mais preferivelmente entre 5 e 20.

[0020] A fim de imitar o leite materno ao máximo possível e reduzir os efeitos colaterais de altas dosagens de LC-PUFA, na presente composição o conteúdo de LC-PUFA preferivelmente não excede 3 % em peso do conteúdo de gordura total. O conteúdo de n3 (ômega 3) LC-PUFA preferivelmente está acima de 1 % em peso do conteúdo de gordura total. O n6 (ômega 6) LC-PUPA é preferivelmente inferior a 2 % em peso do conteúdo de gordura total. O conteúdo ARA é preferivelmente inferior a 1 % em peso do conteúdo de gordura total. A proporção de peso EPA/DHA preferivelmente é 1 ou abaixo de 1.

[0021] O LC-PUPA pode ser fornecido como ácidos graxos livres, na forma de triglicerídeos, na forma de diglicerídeos, na forma de monoglicerídeos, na forma de fosfolipídeos, ou como uma mistura de um ou mais dos anteriormente citados, preferivelmente na forma de triglicerídeo. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos um dos ARA e DHA na forma fosfolipídica.

Nucleotídeos

[0022] Em uma modalidade preferida, a presente composição compreende um nucleotídeo e/ou precursores de nucleotídeo selecionados do grupo que consiste em nucleosídeo, base purina, base piridina, ribose e desoxirribose. Mais preferivelmente, a composição compreende nucleotídeo. O nucleotídeo está preferivelmente na forma de monofosfato, difosfato ou trifosfato, mais preferivelmente um monofosfato nucleotídeo. O nucleotídeo preferivelmente é um ribonucleotídeo ou um desoxirribonucleotídeo, mais preferivelmente um ribonucleotídeo. Os nucleotídeos podem ser monoméricos, diméricos ou poliméricos (incluindo RNA e DNA). Os nucleotídeos preferivelmente estão presentes como um ácido livre ou na forma de um sal, mais preferivelmente sal monossódico. A incorporação de nucleotídeo na presente composição melhora a integridade da barreira intestinal e/ou sua maturação, que é de extrema importância para bebês nascidos por parto cesariano, uma vez que estes bebês têm uma flora intestinal menos desenvolvida e conseqüentemente uma maturação vagarosa da barreira intestinal. Preferivelmente, a composição compreende uma ou mais formas selecionadas do grupo que consiste em 5'-monofosfato de citidina (CMP), 5'-monofosfato de uridina (UMP), 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 5'-monofosfato de guanosina (GMP), e 5'-monofosfato de inosina (IMP) e/ou sais destes, em particular sais monossódicos destes, mais preferivelmente pelo menos 3 formas selecionadas do grupo que consiste em CMP, UMP, AMP, GMP e IMP e/ou sais destes, em particular sais monossódicos destes. Uma diversidade aumentada de nucleotídeos pode adicionalmente melhorar a integridade da barreira.

[0023] Preferivelmente, a composição compreende 5 a 100 mg, mais preferivelmente 5 a 50 mg, acima de tudo preferivelmente de 10 a 25 mg de nucleotídeos por 100 gramas de peso seco da presente composição. Os nucleotídeos adicionalmente estimulam o sistema imune e dessa forma

aumentam a proteção contra uma grande carga de patógenos intestinais tal como *E. coli*.

[0024] Preferivelmente, a presente composição compreende de 1 a 20 mg, mais preferivelmente de 3 a 12,5 mg de CMP por 100 g de peso seco da composição. Preferivelmente, a composição compreende 1 a 20 mg, mais preferivelmente 2 a 9 mg UMP por 100 g de peso seco da composição. Preferivelmente, a presente composição compreende 0,5 a 15 mg, mais preferivelmente 1,5 a 8 mg de AMP por 100 g de peso seco da presente composição. Preferivelmente, a composição compreende 0,2 a 10 mg, mais preferivelmente de 0,6 a 3 mg GMP por 100 g de peso seco da composição. Preferivelmente, a presente composição compreende de 0,5 a 10 mg, mais preferivelmente de 1,3 a 5 mg de IMP por 100 g de peso seco da composição.

[0025] Preferivelmente, a presente composição compreende ambos (i) LC-PUPA e (ii) nucleotídeo e/ou precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases purinas, bases piridinas, ribose e desoxirribose, uma vez que uma combinação destes componentes inesperadamente melhora a função da barreira intestinal, o sistema imune e/ou a flora intestinal, por exemplo, um efeito sinérgico é contemplado.

Oligossacarídeos não-digeríveis

[0026] A presente composição preferivelmente compreende oligossacarídeos não-digeríveis que são fermentados em ácidos orgânicos (preferivelmente ácido lático, butirato, propionato e/ou acetato) e estimulam o desenvolvimento de bactérias produtoras de ácido lático intestinal (que virá a seguir referido como "sacarídeos não-digeríveis"). Preferivelmente, o desenvolvimento de *Bifidobacteria* e/ou *Lactobacilli* é estimulado. Um conteúdo de *Bifidobacteria* e/ou *Lactobacilli* aumentado estimula a formação de uma flora intestinal saudável. Adicionalmente, os ácidos orgânicos formados estimulam a produção de muco e, portanto, diminuem a permeabilidade da barreira intestinal em bebês nascidos por parto cesariano

(veja Exemplo 3, a seguir). Os oligossacarídeos não-digeríveis também aumentam a efetividade do LC-PUPA e/ou nucleotídeo na presente composição, quando a co-administração de oligossacarídeos não-digeríveis com o LC-PUPA e/ou nucleotídeo causa um atraso na absorção de LC-PUPA e/ou nucleotídeo no intestino delgado, dessa forma prolongando e/ou aumentando os efeitos de LC-PUPA e/ou nucleotídeo no cólon. Vantajosamente, a presente composição compreende oligossacarídeos não-digeríveis preferivelmente com um nível de polimerização (DP) de 2 a 250, mais preferivelmente de 2 a 100, mais preferivelmente de 2 a 10.

[0027] A presente composição preferivelmente contém oligossacarídeo não-digerível com um nível de polimerização (DP) inferior a 60, mais preferivelmente inferior a 40, ainda mais preferivelmente inferior a 20, acima de tudo preferivelmente inferior a 10. Oligossacarídeos não-digeríveis de cadeias curtas fornecem uma produção melhorada de lactato e/ou acetato, estimulando a integridade da barreira em bebê nascido por parto cesariano. Os oligossacarídeos não-digeríveis são preferivelmente não digeridos ou só parcialmente digeridos no intestino pela ação de ácidos ou enzimas digestivas presentes no trato digestivo superior (intestino delgado e estômago) e são fermentados pela flora intestinal humana. Por exemplo, sacarose, lactose, maltose e as maltodextrinas são considerados digeríveis.

[0028] Preferivelmente, a presente composição compreende pelo menos um oligossacarídeo não-digerível selecionado do grupo que consiste em fructo-oligossacarídeos (incluindo inulinas), dextrinas não-digeríveis, galacto-oligossacarídeos (incluindo transgalacto-oligossacarídeos), xilo-oligosacarídeos, arabino-oligossacarídeos, arabinogalacto-oligossacarídeos, glico-oligossacarídeos (incluindo ciclodextrinas e gentio-oligossacarídeos), cito-oligossacarídeos, glicomano-oligossacarídeos, galactomano-oligossacarídeos, mananoligossacarídeos, fucto-oligossacarídeos, oligossacarídeos de ácido galacturônico, oligossacarídeos ácido gulurônico,

oligossacarídeos ácido manurônico, oligossacarídeos ácido idurônico, oligossacarídeos ácido riburônico, oligossacarídeos ácido glicurônico e mistura destes, mais preferivelmente fructo-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos (incluindo transgalacto-oligossacarídeos), fructo-oligossacarídeos e oligossacarídeos de ácido galacturônico e misturas destes, ainda mais preferivelmente galacto-oligossacarídeos e/ou inulina, acima de tudo preferivelmente transgalacto-oligossacarídeos.

[0029] O oligossacarídeo não-digerível presente é preferivelmente selecionado do grupo que consiste em galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos (por exemplo, inulina). Preferivelmente, pelo menos 50 % em peso dos oligossacarídeos não-digeríveis presentes têm um nível de polimerização de 2 a 60. Em uma modalidade preferida, a presente composição compreende pelo menos galacto-oligossacarídeos e fructo-oligossacarídeos. Os galacto-oligossacarídeos preferivelmente compreendem sacarídeos com um DP de 2 a 10. Os fructo-oligossacarídeos preferivelmente compreendem sacarídeos com um DP de 2 a 60. Preferivelmente, o galacto-oligossacarídeo compreende ligações beta, como é o caso de oligossacarídeos do leite humano.

[0030] Em uma modalidade preferida, a presente composição compreende oligossacarídeos de ácido galacturônico. Os oligossacarídeos de ácido galacturônico da invenção vantajosamente reduzem a adesão de microrganismos patogênicos às células epiteliais intestinais, reduzindo assim a colonização de bactérias patogênicas (nosocomiais) no cólon do bebê nascido por parto cesariano. Além disso, os oligossacarídeos de ácido galacturônico da presente invenção estimulam a formação de uma flora intestinal saudável e são fermentados, resultando na produção de ácidos orgânicos intestinais e na redução do pH intestinal, que inibem o desenvolvimento de bactérias patogênicas (nosocomiais). A co-administração de oligossacarídeos de ácido galacturônico portanto melhora ainda mais a

proteção para o bebê nascido por parto cesariano contra infecções devido à função da barreira e/ou flora intestinal bacteriana subdesenvolvidos.

[0031] O termo oligossacarídeo de ácido galacturônico da forma usada na presente invenção preferivelmente refere-se a um oligossacarídeo em que pelo menos 50% das unidades monossacarídicas presentes no oligossacarídeo são de ácido galacturônico. A presente composição preferivelmente compreende oligossacarídeo de ácido galacturônico com um DP entre 2 e 250, preferivelmente 2 e 50, mais preferivelmente 2 e 20. Os oligossacarídeos de ácido galacturônico usados na invenção são preferivelmente preparados de pectina, pectato e/ou ácido poligalacturônico. O oligossacarídeo de ácido galacturônico é preferivelmente derivado da pectina. Preferivelmente, o oligossacarídeo pectina é preparado por hidrólise e/ou beta-eliminação da pectina da fruta e/ou pectina vegetal, mais preferivelmente de maçã, cítricos e/ou pectina do açúcar da beterraba, mais preferivelmente a maçã, cítricos e/ou pectina do açúcar da beterraba foram tratados pelo menos por uma liase. Preferivelmente, o lisado de pectina e/ou o oligossacarídeo de ácido galacturônico é preparado da produção bacteriana.

[0032] Em uma modalidade preferida, pelo menos uma das unidades de ácido hexurônico terminal do oligossacarídeo de ácido galacturônico tem uma ligação dupla, que está preferivelmente situada entre as posições C₄ e C₅ da unidade ácido hexurônico terminal. A ligação dupla protege efetivamente contra o ataque de bactérias patogênicas às células epiteliais intestinais. Isto é vantajoso para bebês nascidos por parto cesariano. Preferivelmente, pelo menos 5%, mais preferivelmente pelo menos 10%, ainda mais preferivelmente pelo menos 25% das unidades de ácido hexurônico terminal do oligossacarídeo de ácido galacturônico é uma unidade de ácido hexurônico insaturada. Quando cada oligossacarídeo de ácido galacturônico individual preferivelmente compreende só uma unidade de ácido hexurônico insaturada, preferivelmente menos que 50% das unidades de ácido hexurônico terminal

são uma unidade ácido hexurônico insaturada (por exemplo, compreende uma ligação dupla).

[0033] A presente composição preferivelmente compreende entre 0,01 e 10 gramas de oligossacarídeo de ácido galacturônico com um DP de 2 a 250 por 100 gramas de peso seco da composição, mais preferivelmente entre 0,05 e 6 gramas, ainda mais preferivelmente 0,2 a 2 gramas. Preferivelmente, a presente composição compreende entre 0,01 e 10 gramas de oligossacarídeo de ácido galacturônico com um DP de 2 a 25 por 100 gramas de peso seco da composição nutricional, mais preferivelmente entre 0,05 e 6 gramas, ainda mais preferivelmente 0,2 a 2 gramas. Os oligossacarídeos de ácido galacturônico de cadeias curtas são mais efetivos e/ou mais bem adequados para inclusão na presente composição.

[0034] Preferivelmente, a composição compreende (i) galacto-oligossacarídeos, (ii) fruto-oligosacarídeos e (iii) oligossacarídeos de ácido galacturônico. Esta combinação é particularmente adequada para a proteção de bebês nascidos por parto cesariano, já que fornece uma estimulação mais eficiente de *Bifidobacteria* e/ou *Lactobacilli* e reduz a aderência de organismos patogênicos e reduz a colonização e/ou aderência por bactérias patogênicas potenciais tal como *E. coli*.

Bactérias produtoras de ácido láctico

[0035] A presente composição preferivelmente compreende bactérias produtoras de ácido láctico, tanto vivas quanto mortas. Bactérias mortas podem, por exemplo, ser preparadas pela inativação de bactérias vivas por tratamento por aquecimento e/ou sonicação. Bactérias vivas produtoras de ácido láctico são vantajosamente incorporadas para estimular a rápida colonização do trato intestinal do bebê. Bactérias produtoras de ácido láctico são preferivelmente fornecidas como uma cultura mono ou misturada de microrganismos vivos. A presente composição preferivelmente compreende 10^2 a 10^{13} unidades formadoras de colônia (cfu) de bactérias produtoras de

ácido láctico por grama de peso seco da presente composição, preferivelmente 10^2 a 10^{12} cfu, mais preferivelmente 10^5 a 10^{10} cfu, acima de tudo preferivelmente de 10^4 a 5×10^9 cfu.

[0036] Preferivelmente, a presente composição compreende bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*. Preferivelmente, a composição compreende pelo menos um *Bifidobacterium* selecionado do grupo que consiste em *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. catenulatum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. gallicum*, *B. lactis* e *B. bifidum*, mais preferivelmente pelo menos um *Bifidobacterium* selecionado do grupo que consiste em *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *B. longum*, ainda mais preferivelmente pelo menos um *Bifidobacterium* selecionado do grupo que consiste em *B. breve* e *B. longum*, acima de tudo preferivelmente *B. breve*. Preferivelmente, a composição compreende pelo menos duas espécies diferentes de *Bifidobacterium*, subespécies ou cepas. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos um, mais preferivelmente pelo menos duas, ainda mais preferivelmente pelo menos três, acima de tudo preferivelmente pelo menos quatro espécies diferentes de *Bifidobacterium*. A presente composição preferivelmente compreende pelo menos uma, mais preferivelmente pelo menos duas, ainda mais preferivelmente pelo menos três, acima de tudo preferivelmente pelo menos quatro cepas diferentes de *Bifidobacterium*. As combinações anteriormente mencionadas geralmente objetivam aumentar a diversidade e/ou a quantidade de microrganismos no intestino do bebê nascido por parto cesariano. Estas afetam o bebê de maneira produtiva, proporcionando vários benefícios à saúde.

[0037] Preferivelmente, a presente composição contém um *Lactobacillus* selecionado do grupo que consiste em *L. casei*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. zeae*, *L. fermentum* e *L. plantarum*, mais

preferivelmente *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. fermentum* e acima de tudo preferivelmente *L. paracasei*. Ainda mais preferivelmente, a presente composição compreende *Bifidobacterium breve* e/ou *Lactobacillus paracasei*, devido ao desenvolvimento destas bactérias em intestino debilitado do bebê nascido por parto cesariano. A biodiversidade aumentada adicionalmente terá um efeito estimulante na saúde do recém-nascido nascido por parto cesariano.

Fórmula

[0038] A presente composição é preferivelmente administrada de forma enteral, mais preferivelmente oralmente. A presente composição é preferivelmente uma fórmula para bebê. A presente composição é preferivelmente uma fórmula sintética, preparada pela mistura de ingredientes diferentes. A presente composição não é um leite de mamífero que ocorre naturalmente (não-tratado), por exemplo, não é um leite materno. A presente composição pode ser vantajosamente usada como uma nutrição completa para bebês. A presente composição preferivelmente compreende lipídeo, proteína e carboidrato e é preferivelmente administrada como um alimento líquido. O termo "alimento líquido" da forma usada na presente invenção inclui alimento seco (por exemplo, pós) que são acompanhados com instruções de como misturarem-se ao alimento seco mencionado com um líquido adequado (por exemplo, água).

[0039] A presente composição preferivelmente fornece nutrição para o bebê, e compreende um componente lipídeo, um componente proteína e componente um carboidrato. O componente lipídeo preferivelmente fornece 5 a 50% do total de calorias, o componente proteína preferivelmente fornece 5 a 50% do total de calorias, e o componente carboidrato preferivelmente fornece 15 a 90% do total de calorias. A presente composição é preferivelmente usada como uma fórmula para bebê, em que o componente lipídeo fornece 35 a 50% do total de calorias, o componente proteína fornece 7,5 a 12,5% do total de

calorias, e o componente carboidrato fornece 40 a 55% do total de calorias. Para calcular a porcentagem % das calorias totais para o componente proteína, o total de energia fornecido pelas proteínas, peptídeos e aminoácidos precisa ser levado em consideração na contagem.

[0040] Preferivelmente, o componente lipídeo compreende uma combinação de pelo menos um lipídeo selecionado do grupo que consiste em lipídeos vegetais e lipídeos animais e pelo menos um óleo selecionado do grupo que consiste em óleo de peixe, animal, vegetal, óleo de alga, óleo de fungo, e óleo de bactéria. Preferivelmente, o lipídeo compreende pelo menos 12 mg/100 kcal de ácido α -linolênico (ALA). Preferivelmente, a composição de lipídeo tem uma proporção peso/peso de ácido linoléico (LA) e ALA entre 5 e 15, mais preferivelmente 5 a 10. Preferivelmente, a quantidade de ácidos graxos trans é inferior a 4 % em peso baseado no total de lipídeo. Um alto conteúdo de ácidos graxos trans compromete a barreira intestinal.

[0041] O componente proteína da forma usada na presente composição preferivelmente compreende pelo menos um selecionado do grupo que consiste em proteínas animais não-humanas (tais como proteínas do leite, proteínas da carne e proteínas do ovo), proteínas vegetais (tais como proteína de soja, proteína do trigo, proteína do arroz, proteína da batata e proteína da ervilha), aminoácidos livres e misturas destes. O leite de vaca produziu uma fonte de nitrogênio, particularmente a proteína do leite de vaca, proteínas tais como caseína e proteínas do soro do leite são particularmente preferidas. Preferivelmente, o componente proteína compreende proteínas intactas, mais preferivelmente proteínas do soro do leite bovino intactas e/ou proteínas caseínas bovinas intactas. Quando a presente composição é adequadamente usada para reduzir a reação alérgica em um bebê, a proteína da fórmula para bebê é preferivelmente selecionada do grupo que consiste em proteína do leite hidrolisada (por exemplo, caseína hidrolisada e/ou proteína do soro do leite hidrolisada), proteína vegetal e/ou aminoácidos. O uso destas

proteínas hidrolisadas reduz ainda mais as reações alérgicas do bebê. O uso destas proteínas hidrolisadas vantajosamente melhora a absorção do componente proteína da dieta pelo intestino imaturo de bebês nascidos por parto cesariano.

[0042] Preferivelmente, a composição compreende carboidratos digeríveis. Os carboidratos digeríveis usados na presente composição são preferivelmente selecionados do grupo que consiste em sacarose, lactose, glicose, frutose, sólidos de xarope de milho, amido e maltodextrinas e misturas destes, mais preferivelmente lactose.

[0043] Irregularidades das fezes (por exemplo, fezes ressecadas, volume de fezes insuficiente, diarreia) são importante problema em muitos bebês, incluindo especialmente bebês nascidos por parto cesariano. Descobriu-se que problemas das fezes podem ser reduzidos administrando o LCPUFA presente em alimento líquido. A presente composição preferivelmente tem uma osmolalidade entre 50 e 500 mOsm/kg, mais preferivelmente entre 100 e 400 mOsm/kg. Como visto anteriormente, é também importante que o alimento líquido não tenha uma densidade calórica excessiva, entretanto ainda forneça calorias suficientes para alimentar a pessoa. Então, o alimento líquido preferivelmente tem uma densidade calórica entre 0,1 e 2,5 kcal/mL, ainda mais preferivelmente uma densidade calórica entre 0,5 e 1,5 kcal/mL, acima de tudo preferivelmente entre 0,6 e 0,8 kcal/mL.

Aplicação

[0044] A presente invenção fornece um método para alimentar um bebê nascido por parto cesariano, o método mencionado compreendendo administrar a presente composição incluindo (i) LC-PUFA; e/ou (ii) nucleotídeo e/ou precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases purinas, bases piridinas, ribose e desoxirribose ao bebê dito.

[0045] A presente invenção também fornece um método para i) estimular a saúde de um bebê nascido por parto cesariano, e/ou ii) tratamento e/ou prevenção de um distúrbio em bebês nascidos por parto cesariano compreendendo administrar a presente composição ao bebê. As doenças são preferivelmente selecionadas do grupo que consiste em doenças intestinais causadas por uma flora que tem um baixo conteúdo de bifidobactéria. Preferivelmente, a doença é selecionada do grupo que consiste em infecção e doença atópica. A presente composição é preferivelmente administrada ao bebê nascido por parto cesariano no primeiro ano de vida, preferivelmente dentro de 3 meses após o nascimento, ainda mais preferivelmente dentro de duas semanas após o nascimento, ainda mais preferivelmente dentro de 100 horas, mais preferivelmente dentro de 72 horas, acima de tudo preferivelmente dentro de 48 horas após o nascimento.

[0046] A presente composição pode ser vantajosamente usada para estimular a maturação da barreira intestinal; diminuir a permeabilidade da barreira intestinal e/ou estimular o sistema imune. O presente método preferivelmente compreende as etapas a) misturar (i) um líquido farmacêuticamente ou nutricionalmente aceitável; e (ii) uma composição seca, em que a composição seca (ii) compreende LC-PUPA e/ou nucleotídeos, preferivelmente LC-PUPA e nucleotídeos; e a etapa b) administrar a composição obtida na etapa a) a um bebê nascido por parto cesariano.

[0047] A administração de uma composição compreendendo LC-PUPA e/ou nucleotídeo resulta em uma diminuição de remoção de microrganismos patogênicos (nosocomiais), tal como *Escherichia coli*, outras espécies Gram-negativas pertencentes ao gênero *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, e *Acinetobacter* e espécies Gram-positivas tais como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, e *Clostridium*, vírus e/ou fungos, preferivelmente *Escherichia coli* (*E. coli*). Então, a presente composição é preferivelmente usada em um método para o

tratamento e/ou prevenção de infecção e/ou diarreia em bebês nascidos por parto cesariano, o dito método compreendendo administrar a presente composição a um bebê nascido por parto cesariano. Em uma modalidade preferida, a presente composição é usada para o tratamento e/ou prevenção de infecção causada por *Eschericia coli*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e/ou *Pseudomonas*, mais preferivelmente *E. coli*.

[0048] A administração da presente composição compreendendo LC-PUPA e/ou nucleotídeos e/ou precursores de nucleotídeo resulta em uma menor remoção de alérgenos através da barreira intestinal. Então, a presente composição é preferivelmente usada em um método para o tratamento ou a prevenção de alergia, preferivelmente alergia a alimentos, eczema atópico (por exemplo, dermatite atópica), asma, rinite alérgica, conjuntivite alérgica em bebês nascidos por parto cesariano, o dito método compreendendo administrar a dita composição a um bebê nascido por parto cesariano. Preferivelmente, a presente composição é usada para o tratamento e/ou prevenção de dermatite atópica.

[0049] Além disso, a administração da presente composição fortalece o sistema imune. Conseqüentemente, a presente composição compreende LC-PUFA e/ou nucleotídeos e/ou precursores de nucleotídeo é vantajosamente usada em um método para tratamento e/ou prevenção de infecções sistêmicas e/ou inflamação em bebês nascidos por parto cesariano. Em um método preferido, a presente composição é usada para o tratamento e/ou prevenção de enterocolite necrosante.

[0050] Neste documento e em suas reivindicações, o verbo "compreender" e suas conjugações são usados no seu sentido não limitante para significar que os itens seguintes à palavra estão incluídos, mas os itens não especificamente mencionados não estão excluídos. Além disso, a referência a um elemento pelo artigo indefinido "um" ou "uma" não exclui a possibilidade de mais que um dos elementos esteja presente, a menos que o

contexto claramente exija que haja um e somente um dos elementos. O artigo indefinido "um" ou "uma" assim usualmente significa "pelo menos um".

EXEMPLOS

Exemplo 1: Caracterização molecular da microbiota intestinal em bebês nascidos por parto normal vs. operação cesariana

[0051] No presente estudo, a influência do modo do parto (operação cesariana versus parto normal) na composição microbiana intestinal no terceiro dia de vida foi estudada usando-se amplificação PCR com iniciadores de espécies específicas para dez espécies de *Bifidobacterium*, três espécies de *Ruminococcus* e uma espécie de *Bacteroides*.

[0052] O DNA microbiano foi extraído e analisado de acordo com Favier et al, Environ Microbiol 2002; 68:219-226 e Satokari et al, Appl Environ Microbiol 2001; 67:504-513; Satokari et al System Appl Microbiol 2003; 26:572-584

[0053] Os resultados de *Bifidobacterium* e outras espécies detectadas nas amostras fecais de 21 recém-nascidos após a operação cesariana obtidas ao terceiro dia de vida são mostrados na Tabela 1. A Tabela 2 mostra o *Bifidobacterium* e outras espécies detectadas nas amostras fecais de 21 recém-nascidos após o parto normal obtidas ao terceiro dia de vida. Nenhum sinal específico para as espécies *B. dentium*, *B. angulatum*, *B. lactis*, *Ruminococcus bromii*, *Ruminococcus callidus* e *Ruminococcus obeum* foi observado nas fezes de bebês nascidos por operação cesariana tanto quanto em bebês nascidos por parto normal.

Tabela 1: Bebês nascidos por parto cesariano

Recém-nascido	B. breve	B. infantis	B. bifidum	Grupo B. catenulatum	B. adolescentis	B. longum	B. gallicum	Bacteroides fragilis
1	--	--	--	--	--	--	--	--
2	--	--	--	--	--	++	--	--
3	--	--	--	--	--	--	--	--
4	--	--	--	--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--	--	--
6	--	--	--	--	--	--	--	--
7	--	--	--	--	--	--	--	--
8	--	--	--	--	--	--	--	--
9	--	--	--	--	--	--	--	--

10	--	--	--	--	--	--	++	--
11	--	--	--	--	--	--	--	--
12	--	--	--	--	--	--	--	--
13	--	--	--	--	--	--	--	--
16	--	--	--	--	--	--	--	--
17	--	--	--	--	--	--	--	--
18	--	--	--	--	--	--	--	--
19	--	--	--	--	--	--	--	--
20	--	--	--	--	--	--	--	--
21	--	--	--	--	--	--	--	--
22	--	--	--	--	--	--	--	--
23	--	--	--	--	--	--	--	--

(-) = amplificação zero; (+/-) = amplificação fraca; (+) = amplificação positiva; (++) = amplificação forte

[0054] Pode-se concluir que a flora microbiana de um bebê nascido por operação cesariana difere daquela de um bebê nascido por parto normal. Não é somente a quantidade de bifidobactéria e outras espécies quantitativamente muito menor, mas também em um nível de espécies a flora de bebês nascidos por operação cesariana é menos diversa. Desde que o *Bifidobacterium* é o gênero dominante na flora destes bebês, estes resultados são generalizados como menos bactérias intestinais e uma flora intestinal menos diversa em bebês nascidos por operação cesariana, deixando o intestino mais suscetível à colonização por patógenos (nocosomiais).

[0055] Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso da composição e do método de acordo com a presente invenção, por exemplo, um método para alimentar bebês nascidos por operação cesariana de maneira a diminuir os efeitos de patógenos intestinais e estimular uma flora intestinal saudável e conseqüentemente prevenir infecção, estimular um sistema imune saudável e estimular a maturação intestinal, em particular em bebês nascidos por operação cesariana.

Tabela 2: Bebês nascidos por parto normal

Recém-nascido	B.breve	B. infantis	B. bifidum	Grupo B. catenulatum	B. adolescentis	B. longum	B. gallicum	Bacteroides fragilis
1a	-	+	-	-	-	++	-	-
2a	+/-	-	++	++	-	++	-	-
3a	-	-	-	+	-	-	-	-
4a	+/-	-	-	++	+	+	-	-
5a	+/-	-	++	++	-	++	++	-
6a	-	-	+/-	++	-	++	-	-

7a		-	+/-	++	++	-	-	-
8a	++	++	-	+	++	-	-	-
9a	-	-	-	+	++	+	-	-
10a	++	-	-	+	+	-	-	-
11a	++	-	++	++	-	++	-	+
12a	+	+	+	+	-	++	-	+
13a	+/	-	-	+	-	+	-	-
16a	-	-	-	++	-	+	-	-
17a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
18a	+/-	-	+	+	-	+	-	-
19a	+	-	-	+	-	+	-	-
20a	-	-	-	+	-	+	-	-
21a	-	-	-	+	++	+	-	-
22a	-	+	-	++	-	+	-	-
23a	+	-	++	++	-	+	-	-

(-) = amplificação zero; (+/-) = amplificação fraca; (+) = amplificação positiva; (++) = amplificação forte

Exemplo 2: Efeito dos LC-PUFA na integridade da barreira

[0056] Monocamadas (MC) de linhagens T84 de célula epitelial intestinal foram incubadas em um compartimento luminoso com diferentes ácidos graxos ARA poliinsaturados 100 μ M (ácido aracdônico; 5, 8, 11, 14-ácido eicosatetraenóico), DHA (cis-4, 7, 10, 13, 16, 19 ácido docosaexaenóico), EPA (ácido eicosapentanóico) ou ácido palmítico controle (C 16:0) (Palm) (Sigma, St. Louis, USA) por 0, 24, 48 e 72 horas. A função da barreira epitelial foi determinada pela medição da resistência trans-epitelial (TER, Ω .cm²) por metro volt-ohm epitelial (EVOM; Workd Precision Instruments, Alemanha) e permeabilidade por dextrano FITC 4kD (Marcador de permeabilidade paracelular, Sigma, USA).

[0057] Os resultados do efeito de ácidos graxos (100 μ M) na integridade da barreira espontânea após 72 horas de incubação são mostradas na Tabela 3. A Tabela 3 mostra que os LC-PUFA's ARA, EPA e DHA reduzem o fluxo molecular e melhoram a resistência epitelial. Em contraste, o ácido palmítico controle tem efeitos opostos, por exemplo, cede a integridade da barreira. Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso de EPA, DHA e ARA, e particularmente de ARA na composição de acordo com a presente invenção e para o uso em um método de acordo com a presente

invenção, por exemplo, em um método para melhorar a integridade da barreira em bebês nascidos por operação cesariana. Também o ácido gama-linolênico (GLA) mostrou um efeito positivo na resistência e fluxo da integridade da barreira basal.

Tabela 3

Ingrediente(LC-PUFA)	Fluxo	Resistência (TER)
Controle	79	1090
Ácido Palmítico	161	831
DHA	72	1574
ARA	28	1816
EPA	65	1493

Exemplo 3: Efeito dos LC-PUFA na interrupção da barreira mediada por IL-4

[0058] Monocamadas (MC) de linhagens T84 de célula epitelial intestinal foram incubadas na presença de IL-4 (2 ng/mL, compartimento seroso, Sigma, USA) com ou sem ácidos graxos poliinsaturados ARA, DHA, GLA, EPA, ou ácido palmítico controle (10 μ M ou 100 μ M, compartimento mucoso, Sigma, St. Louis, USA). Células foram pré-incubadas com ARA, DHA, EPA, ou ácido palmítico por 48 horas antes da incubação com IL-4. A co-incubação de PUFA's e ácido palmítico com IL-4 foi continuada por outras 48 horas, enquanto meio de cultura e aditivos foram mudados a cada 24 horas. A função da barreira epitelial foi determinada pela medição da resistência trans-epitelial (TER) e permeabilidade como descrito no exemplo 2.

[0059] Resultados do efeito de ARA, DHA, EPA e ácido palmítico (100 μ M) na interrupção da barreira mediada por IL-4 são mostrados na Tabela 4. A Tabela 4 mostra que os LC-PUFA's ARA, DHA e EPA inibem o fluxo aumentado causado por IL-4. Em contraste, o ácido palmítico teve um efeito prejudicial e diminuiu a interrupção da barreira comparado ao controle. Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso de ARA, DHA e EPA em clínica e em formulações de nutrição para bebê para prevenir ou reduzir a interrupção da barreira mediada por IL-4, por exemplo, como ocorre em

alergias a leite de vaca ou a alimentos. Estes resultados são indicativos para o uso vantajoso de EPA, DHA e ARA, e particularmente de ARA na composição de acordo com a presente invenção e para o uso em um método de acordo com a presente invenção, particularmente em um método para o tratamento e/ou prevenção de alergia, eczema atópico, asma, rinite alérgica, e/ou conjuntivites alérgica em bebês nascidos por operação cesariana.

Tabela 4

<u>Ingrediente (LC-PUFA)</u>	<u>Fluxo de IL-4</u>	<u>TER IL-4</u>
Controle	582	374
Ácido Palmítico	777	321
DHA	271	547
ARA	218	636
EPA	228	539

Exemplo 4: Flora dos bebês nascidos por parto cesariano

[0060] O conteúdo bifidobacteriano nas fezes dos bebês nascidos por parto cesariano foi determinado. A porcentagem do gênero *Bifidobacterium* como um total das bactérias totais na primeira semana foi 4,3% em bebês nascidos por parto cesariano (n=44) versus 19,8% em bebês nascidos por parto normal (n=28). A porcentagem de *E. coli* foi ainda de 11,8% após 6 semanas quando os bebês foram alimentados com uma dieta normal. (veja Tabela 5).

Tabela 5:

<u>Bebês</u>	<u>Bifidobactéria primeira semana (%)</u>	<u>E. coli Sexta semana(%)</u>
Parto normal	<u>19,8</u>	
C-corte	<u>4,3</u>	<u>11,8</u>

[0061] Estes resultados indicam a qualidade desejada da administração dos presentes LC-PUFA's e/ou nucleotídeos e/ou precursores de nucleotídeo a bebês nascidos por parto cesariano

Exemplo 6: Método para alimentar bebês nascidos por parto cesariano

[0062] Dentro de dois dias após o bebê ter nascido por parto cesariano, uma composição nutricional é administrada e esta contém (por litro):

[0063] 672 Kcal de energia; Proteína 14 g; Soro de leite: proporção de Caseína 60:40; Gordura 36 g; Carboidrato 73 g; Vitamina A 500 µg RE; carotenóides naturais misturados 35 µg RE; Vitamina D3 12 µg; Vitamina E 12 mg; Vitamina K1 45.0 µg; Vitamina B.sub.1 (tiamina) 400 µg; Vitamina B.sub.2 (riboflavina) 1000 µg; Vitamina B.sub.6 (piridoxina) 400 µg; Vitamina B.sub.12 (cianacobalmina) 2.0 µg; Niacina 4,1 mg; Ácido fólico 120 µg; Ácido pantotênico 2.800 mcg; Biotina 18 µg; Vitamina C (ácido ascórbico) 86 mg; Colina 100 mg; Inositol 33 mg; Taurina 67 mg, Cálcio 510 mg; Fósforo 290 mg; Magnésio 50 mg; Ferro 7,0 mg ; Zinco 4,9 mg; Manganês 84 µg; Cobre 330 µg; Iodo 100 µg; Sódio 170 mg; Potássio 740 mg; cloreto 460 mg e Selênio 14 µg; em que o conteúdo de gordura inclui 0,65 % em peso de LC-PUFA baseado nos ácidos graxos totais, incluindo 0,35 % em peso de ARA, 0,05 % em peso de EPA, e 0,2 % em peso de DHA adicionalmente compreendendo 3,6 g de transgalactooligossacarídeos obtidos de Elix'orTM (Ingredientes Domo Borculo, Holanda) e 0,4 g frutooligossacarídeos obtidos de RaftilineHPTM (Ingredientes para alimentos ativos Orafti, Bélgica) e aproximadamente 20 mg de nucleotídeos (aproximadamente 6,4 mg de CMP, aproximadamente 4 mg de UMP, aproximadamente 6 mg de AMP, aproximadamente 1,4 mg GMP e aproximadamente 2,4 mg IMP).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição, compreendendo:

(i) ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUFA); e/ou

(ii) pelo menos um selecionado do grupo que consiste de (a) nucleotídeo e (b) precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases de purina, bases de piridina, ribose e desoxirribose;

caracterizado pelo fato de que é para a manufatura de uma composição para administração para um bebê nascido via parto cesariano, para prevenção e/ou tratamento de infecção, diarreia, inflamação intestinal, alergia, eczema atópico, asma, rinite alérgica, e/ou conjuntivite alérgica, a composição sendo uma composição sintética.

2. Uso de uma composição, compreendendo:

(i) ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa (LC-PUFA); e/ou

(ii) pelo menos um selecionado do grupo que consiste de (a) nucleotídeo e (b) precursor de nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em nucleosídeos, bases de purina, bases de piridina, ribose e desoxirribose;

caracterizado pelo fato de que é para a manufatura de uma composição para administração para um bebê nascido via parto cesariano, para melhorar a maturação intestinal, diminuir permeabilidade intestinal e/ou para tratar distúrbios relacionados com barreira intestinal em um bebê nascido via parto cesariano, a composição sendo uma composição sintética.

3. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda pelo menos um oligossacarídeo não-digerível selecionado do grupo que consiste em fructanos (inclusive inulina), fructo-oligossacarídeos, dextrinas não digeríveis, galacto-oligossacarídeos (inclusive transgalacto-oligossacarídeos), xilo-oligossacarídeos, arabino-oligossacarídeos, arabino-galacto-oligossacarídeos, gluco-oligosacarídeos (inclusive ciclodextrinas e gentio-oligossacarídeos), quito-oligossacarídeos, gluco-mano-oligossacarídeos, galacto-mano-oligossacarídeos,

manano-oligossacarídeos, fucto-oligossacarídeos, oligossacarídeos de ácido galacturônico, oligossacarídeos de ácido gulurônico, oligossacarídeos de ácido manurônico, oligossacarídeos de ácido idurônico, oligossacarídeos de ácido riburônico, oligossacarídeos de ácido glucurônico, e misturas deles.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição compreende transgalacto-oligossacarídeos e/ou fructo-oligossacarídeos.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição compreende oligossacarídeos de ácido galacturônico.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o LC-PUFA é selecionado do grupo que consiste em ácido eicosapentaenóico, ácido docosa-hexaenóico e ácido araquidônico.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a composição compreende 0,1 a 15% em peso LC-PUFA baseado em peso de gordura total na composição.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a composição compreende menos de 3% em peso LC-PUFA baseado em peso de gordura total presente na composição, sendo que:

a. o Omega-3 LC-PUFA está abaixo de 1% em peso do teor de gordura total;

b. o Omega-6 LC-PUFA está abaixo de 2% em peso do teor de gordura total; e,

c. o teor de ácido araquidônico está abaixo de 1% em peso do teor de gordura total.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a composição compreende pelo menos um nucleotídeo selecionado do grupo que consiste em citidina 5'-monofosfato, uridina 5'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato, guanosina 5'-monofosfato,

inosina 5'-monofosfato, e sais de sódio de um dos nucleotídeos supracitados.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a composição compreende 5 a 100 mg de nucleotídeos por 100 gramas de peso seco da composição.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda pelo menos uma espécie bacteriana que pertencem ao gênero *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o componente de lipídio provê de 5 a 50% das calorias totais, o componente de proteína provê de 5 a 50% das calorias totais, e o componente de carboidrato provê de 15 a 90% das calorias totais.