

Maristela Batistete Dias

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DA
DIETA COM O ÁCIDO FÓLICO NA
COLESTASE OBSTRUTIVA
“Estudo experimental em ratos jovens”**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Pediatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu –
UNESP, para obtenção do título de
Mestre.

Orientador: Prof.Dr. Cláudio Antonio Rabello Coelho

Botucatu
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

“Quanto mais se sabe, tanto maior é a necessidade de saber”

Karl Wilhelm Friedrich Von Schlegel

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, **Marilene** e **Américo**, que me ensinaram a viver com verdade e dignidade.

Aos meus irmãos **Marcos**, **Marcelo** e **Márcia**. Obrigada pelo carinho.

Ao meu querido **Vivaldo Júnior**, que sempre esteve ao meu lado dividindo não só as alegrias, mas também os momentos mais difíceis. Obrigada, sem seu amor e apoio nada disso seria realidade.

Em especial, ao **Prof. Dr. Cláudio Antonio Rabello Coelho**, por todo o aprendizado e orientação competente.

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho.

À Capes, pelo auxílio concedido para a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu: Adriana, Maria do Carmo, Paulo, Marcelo e Fabiano, pelo auxílio prestado durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, em especial Regina e Natanael.

Aos funcionários do Laboratório Experimental do Departamento de Pediatria: Alvina F. Ramos, Cristina M. Rezende, Regina M. de Oliveira, Renata Campos Capela e Paulo S. Dionízio. Obrigada pela colaboração e disponibilidade na realização da parte experimental do presente trabalho. Em especial à Cilmery S. Kurokawa pelo auxílio na dissertação.

Aos funcionários do Laboratório Clínico, pela realização dos exames bioquímicos.

Aos funcionários da Biblioteca da Unesp - Campus de Botucatu, obrigada pela ajuda na busca da investigação científica.

SUMÁRIO

	PÁGINAS
RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	iii
LISTA DE QUADROS	vi
LISTA DE GRÁFICOS	vi
LISTA DE REDUÇÕES	vii
1. INTRODUÇÃO	
1.1. Conceito de Colestase	1
1.2. Importância da Colestase	2
1.3. Causas da Colestase	3
1.3.1 Causas extra-hepáticas de colestase do lactente:	4
1.3.2 Causas intra-hepáticas de colestase do lactente:	5
1.4. Conseqüências da Ausência de bile no Intestino	9
1.4.1 Esteatorréia e Desnutrição:	9
1.4.2 Deficiência de ácidos graxos essenciais:	11
1.4.3 Deficiência de vitaminas lipossolúveis:	11
1.4.4 Acolia ou hipocolia fecal:	13
1.5. Conseqüências da Retenção de Coléfilos	14
1.5.1 Icterícia:	14
1.5.2 Colúria:	15
1.5.3 Xantomas:	15
1.5.4 Prurido:	16
1.5.5 Lesões Hepáticas:	17
1.5.5.1 Proliferação ductal	18
1.5.5.2 Apoptose	19
1.5.5.3 Necrose	19
1.5.5.4 Inflamação e Fibrose	20

1.6. Alterações Laboratoriais na Colestase	21
1.6.1 Aminotransferases:	23
1.6.2 γ -Glutamilttransferase:	23
1.6.3 Albumina:	24
1.7. Extresse Oxidante e Ácido Fólico	25
1.8. Modelos Experimentais de Colestase	26
1.9. Exposição do Problema	27
2. OBJETIVOS	28
3. MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1. Delineamento do Experimento	29
3.2. Grupos Experimentais	31
3.2.1. Descrição dos Grupos	32
3.3. Composição da Ração Utilizada no Experimento	32
3.3.1 Mistura vitamínica	32
3.3.2 Solução de ácido fólico	33
3.4 Execução do Experimento	34
3.4.1 Acasalamento e Diagnóstico de Prenhez	34
3.4.2 Cuidados e Manutenção dos Animais	35
3.5 Procedimentos Cirúrgicos	35
3.5.1 Ligadura e Ressecção do Colédoco	35
3.5.2 Operação Simulada	37
3.6 Observações e Medidas Realizadas Após Operação	37
3.7 Técnica Utilizada no Sacrifício	38
3.7.1 Coleta dos órgãos e sangue.....	38
3.8 Estudos após o Sacrifício	39
3.8.1 Métodos Gravimétricos	39
3.8.2 Aproveitamento da dieta	40
3.8.3 Análises Bioquímicas.....	41
3.8.4 Dosagem de vitamina A e E	41
3.8.5 Balanço nitrogenado	42
3.8.6 Métodos Histológicos	43

3.9 Análise dos Resultados	43
3.9.1 Ajuste do peso à função logística	43
3.9.2 Métodos Estatísticos Descritivos	46
3.9.3 Métodos Estatísticos Comparativos	48
4. DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1 Animais Utilizados	50
4.2 Idade do Desmame	50
4.3 Grupos Controle	51
4.4 Técnica de Ligadura	51
4.5 Peso dos Animais	51
4.6 Procedimentos Histológicos	52
4.7 Ajuste do Peso à Função Logística	52
5. RESULTADOS	58
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	170
7. CONCLUSÃO	179
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	180
ANEXOS	190

RESUMO

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DA DIETA COM O ÁCIDO FÓLICO NA COLESTASE OBSTRUTIVA – “ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS JOVENS”.

Na colestase ocorre estresse oxidativo e má-absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis, o que agrava o mesmo. Sendo o ácido fólico potencialmente antioxidante e hidrossolúvel testamos a hipótese de que a suplementação com o ácido fólico, num modelo experimental de colestase em ratos jovens, possa atenuar a lesão hepática causada pela colestase assim como suas conseqüências sobre o crescimento, nutrição, aproveitamento dos nutrientes e a composição dos órgãos. Foram estudados 40 ratos machos da raça Wistar divididos em 4 grupos de 10 animais cada, submetidos, a partir do P21 (período pós-natal em dias de vida) até o P49, a um dos quatro tratamentos a seguir: 1) Tratamento LN – ligadura e ressecção do colédoco e administração diária de 0,2 mg/g de peso do animal de ácido fólico (quantidade correspondente à necessidade diária normal); 2) Tratamento LD – ligadura e ressecção do colédoco e suplementação de ácido fólico por administração diária de 0,4 mg/g de peso do animal de ácido fólico (quantidade correspondente ao dobro da dose diária normal); 3) Tratamento SN – operação simulada e administração diária de 0,2 mg/g de peso do animal de ácido fólico (quantidade correspondente à necessidade diária normal); 4) Tratamento SD – operação simulada e suplementação de ácido fólico por administração diária de 0,4 mg/g de peso do animal de ácido fólico (quantidade correspondente ao dobro da dose diária normal). Entre o P42 e o P49 foram realizados estudos do balanço nitrogenado. Os animais foram sacrificados no P49 e seus órgãos e sangue coletados para determinação do: peso fresco, teor e conteúdo de água e de gordura da carcaça e dos órgãos (fígado, coração, baço, intestino delgado, rim e estômago), nitrogênio da carcaça; histologia do fígado e dosagens séricas do colesterol total, HDL-colesterol, proteína total, albumina, triglicérides, vitamina A e vitamina E, AST, ALT e GGT. Também foram estudadas as variáveis: velocidade de crescimento, aceleração do crescimento, constante de variação da aceleração do crescimento, peso dos animais, peso final, quantidade de ração ingerida, aproveitamento da dieta, tempo de sono, balanço e aproveitamento de gordura. As variáveis dependentes estudadas foram submetidas à análise de variância com dois fatores, cada uma com dois níveis: Fator 1 – operação (dupla ligadura e ressecção do colédoco ou operação simulada); Fator 2 – suplementação ou não com ácido fólico (administração de 0,2 mg/g de peso do animal de ácido fólico ou 0,4 mg/g de peso do animal de ácido fólico). A suplementação com o ácido fólico aumentou o teor de água da carcaça na ausência de colestase e diminuiu o teor e o conteúdo de gordura da carcaça nas mesmas condições; diminuiu o teor de água do coração na ausência de colestase e aumentou o mesmo na presença de colestase; aumentou o teor e conteúdo de gordura do rim na ausência de colestase; diminuiu o teor de água do músculo e aumentou o teor e o conteúdo de gordura do mesmo, independentemente da colestase; aumentou o balanço nitrogenado na presença de colestase; aumentou o aproveitamento da dieta na ausência de colestase; acentuou a queda da concentração sérica de vitamina A causada pela colestase e acentuou o aumento da concentração sérica de colesterol causado pela colestase. Embora a suplementação com o ácido fólico não tenha influído sobre o crescimento e a lesão hepática, seu efeito sobre o balanço nitrogenado mostra que a sua administração pode trazer benefícios no tratamento da colestase obstrutiva do lactente jovem.

ABSTRACT

EFFECTS OF SUPPLEMENTATION OF FOLIC ACID IN OBSTRUCTIVE COLESTASIS. “EXPERIMENTAL STUDIES IN YOUNG RAT”

In cholestasis there is oxidative stress and malabsorption of fat and fat-soluble vitamins. Taken into consideration that folic acid is potentially an antioxidant and water-soluble, we tested the hypothesis that the supplementation of folic acid, in an experimental model of cholestasis in young rats, could lessen the hepatic lesion caused by cholestasis and diminish the negative consequences on growth, nutrition, nutrient utilization and organ composition. We studied 40 male Wistar rats allocated each one to one of four groups of 10 animals, each one submitted, from P21 (21st post natal day) to P49, to one of the following treatments: treatment 1 (SN) – sham operation with daily administration of 0.2 mg/g of body weight of folic acid (normal daily allowance); SD Treatment - Sham operation with daily administration of 0,4 mg/g of body weight of folic acid (double daily allowance); LN Treatment – ligation and resection of coledoco with daily administration of 0.2 mg/g of body weight of folic acid (normal daily allowance); LD Treatment – ligation and resection of coledoco with daily administration of 0,4 mg/g of body weight of folic acid (double daily allowance). Nitrogen balance was determined from P42 to P48. The animals were sacrificed at P49 and its organs and blood were collected for assessment of: body weight, wet weight and water and fat ratios (grams of water per 100 grams of wet weight) and content (ratio times the wet weight per body weight) of the carcass, liver, heart, spleen, small intestines, kidney and stomach, for total nitrogen content determination of the carcass, histological examination of the liver and for total cholesterol, HDL cholesterol, total proteins, albumin, triglyceride, vitamins A and E, AST, ALT and GGT serum concentrations or activities determination. We also measured: speed of growth increase, acceleration of growth increase, the constant of variation in the acceleration of growth, weight of the animals. P49 body weight, diet utilization, fat balance and fat absorption rate. The results were analyzed using a two way ANOVA taking into account two factors, each of them on two different levels: Factor One: operation (double ligation and resection of the coledoco or sham operation); Factor Two: with or without folic acid supplementation. The supplementation of the folic acid increased the amount of water in the carcass when there was no cholestasis, and diminished the fat ratio and fat content in the carcass under the same condition; it diminished the quantity of water in the heart when there was no cholestasis and increased the water when cholestasis was present; it has increased the fat ratio and fat content in the kidneys, independently of the presence or not of cholestasis; it diminished the water and increased the fat ratio and fat content in the muscles, independently of cholestasis; it attenuated the decrease in nitrogen balance caused by cholestasis; it increased diet utilization in the absence of cholestasis; it accentuated the decrease in vitamin A serum concentration and accentuated the increase in serum cholesterol concentration caused by cholestasis. Although the supplementation of folic acid has not influenced the growth or the hepatic lesion, its effects on the nitrogen balance shows that its administration can be of benefit in the treatment of obstructive cholestasis of the infants.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS: Relação de tabelas correspondentes à análise estatística descritiva (média, desvio padrão, coeficiente de variação, amplitude de variação - máximo e mínimo, mediana, 25º percentil, 75º percentil e distância interquartil), e figuras correspondentes à análise estatística comparativa:

Nº DAS TABELAS E FIGURAS	TÍTULO DAS TABELAS E FIGURAS	PÁGINA
1	<i>peso observado no P25</i> (gramas)...	59
2	<i>peso observado no P29</i> (gramas)...	60
3	<i>peso observado no P33</i> (gramas)...	61
4	<i>peso observado no P37</i> (gramas)...	62
5	<i>peso observado no P41</i> (gramas)...	63
6	<i>peso observado no P45</i> (gramas)...	64
7	<i>peso observado no P49</i> (gramas)...	65
8	<i>parâmetro a estimado pela função logística</i> (gramas)...	66
9	<i>parâmetro β estimado pela função logística</i> ...	67
10	<i>parâmetro γ estimado pela função logística</i> (d^{-1})...	68
11	<i>peso estimado pela função logística no P25</i> (gramas)...	69
12	<i>peso estimado pela função logística no P29</i> (gramas)...	70
13	<i>peso estimado pela função logística no P33</i> (gramas)...	71
14	<i>peso estimado pela função logística no P37</i> (gramas)...	72
15	<i>peso estimado pela função logística no P41</i> (gramas)...	73
16	<i>peso estimado pela função logística no P45</i> (gramas)...	74
17	<i>peso estimado pela função logística no P49</i> (gramas)...	75
18	<i>ponto de inflexão da curva logística</i> (idade em dias)...	76
19	<i>peso final</i> (gramas)...	77
20	<i>quantidade de ração ingerida</i> (gramas)...	78
21	<i>velocidade de crescimento (VC) no P25</i> (g/d)...	79
22	<i>velocidade de crescimento (VC) no P29</i> (g/d)...	80
23	<i>velocidade de crescimento (VC) no P33</i> (g/d)...	81
24	<i>velocidade de crescimento (VC) no P37</i> (g/d)...	82
25	<i>velocidade de crescimento (VC) no P41</i> (g/d)...	83
26	<i>velocidade de crescimento (VC) no P45</i> (g/d)...	84
27	<i>velocidade de crescimento (VC) no P49</i> (g/d)...	85
28	<i>aceleração de crescimento (AC) no P25</i> (g/d^2)...	86
29	<i>aceleração de crescimento (AC) no P29</i> (g/d^2)...	87
30	<i>aceleração de crescimento (AC) no P33</i> (g/d^2)...	88
31	<i>aceleração de crescimento (AC) no P37</i> (g/d^2)...	89
32	<i>aceleração de crescimento (AC) no P41</i> (g/d^2)...	90
33	<i>aceleração de crescimento (AC) no P45</i> (g/d^2)...	91
34	<i>aceleração de crescimento (AC) no P49</i> (g/d^2)...	92

Nº DAS TABELAS E FIGURAS	TÍTULO DAS TABELAS E FIGURAS	PÁGINA
35	<i>constante de variação da aceleração do crescimento</i> (d^{-1})...	93
36	<i>peso fresco da carcaça</i> (gramas)...	98
37	<i>teor de água da carcaça</i> (%)...	99
38	<i>conteúdo de água da carcaça/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	100
39	<i>teor de gordura da carcaça</i> (%)...	101
40	<i>conteúdo de gordura da carcaça/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	102
41	<i>nitrogênio da carcaça</i> (gramas de N_2)...	103
42	<i>peso fresco do coração</i> (gramas)...	104
43	<i>Teor de água do coração</i> (%)...	105
44	<i>conteúdo de água do coração/peso do animal</i> (gramas de água/100g de peso animal)...	106
45	<i>teor de gordura do coração</i> (%)...	107
46	<i>conteúdo de gordura do coração/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	108
47	<i>peso fresco do estômago</i> (gramas)...	109
48	<i>teor de água do estômago</i> (%)...	110
49	<i>conteúdo de água do estômago/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	111
50	<i>teor de gordura do estômago</i> (%)...	112
51	<i>conteúdo de gordura do estômago/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	113
52	<i>peso fresco do rim</i> (gramas)...	114
53	<i>teor de água do rim</i> (%)...	115
54	<i>conteúdo de água do rim/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	116
55	<i>teor de gordura do rim</i> (%)...	117
56	<i>conteúdo de gordura do rim/peso animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	118
57	<i>peso fresco do intestino delgado</i> (gramas)...	119
58	<i>teor de água do intestino delgado</i> (%)...	120
59	<i>conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	121
60	<i>teor de gordura do intestino delgado</i> (%)...	122
61	<i>conteúdo de gordura do intestino delgado/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	123
62	<i>peso fresco do baço</i> (gramas)...	124
63	<i>teor de água do baço</i> (%)...	125
64	<i>conteúdo de água do baço/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	126
65	<i>teor de gordura do baço</i> (%)...	127

Nº DAS TABELAS E FIGURAS	TÍTULO DAS TABELAS E FIGURAS	PÁGINA
66	<i>conteúdo de gordura do baço/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	128
67	<i>peso fresco do músculo</i> (gramas)...	129
68	<i>teor de água do músculo</i> (%)...	130
69	<i>conteúdo de água do músculo/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	131
70	<i>teor de gordura do músculo</i> (%)...	132
71	<i>conteúdo de gordura do músculo/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	133
72	<i>balanço nitrogenado</i> (gramas)...	134
73	<i>balanço de gordura</i> (gramas)...	135
74	<i>aproveitamento de gordura</i> (gramas)...	136
75	<i>aproveitamento da dieta</i> (gramas de peso/cal)...	137
76	<i>concentração sérica de vitamina A</i> (µm/L)...	138
77	<i>concentração sérica de vitamina E</i> (µm/L)...	139
78	<i>concentração sérica de Colesterol total</i> (mg/dL)...	140
79	<i>concentração sérica de HDL-colesterol</i> (mg/dL)...	141
80	<i>concentração sérica de triglicérides</i> (mg/dL)...	142
81	<i>concentração sérica de Proteína total</i> (g/dL)...	143
82	<i>concentração sérica de albumina</i> (g/dL)...	144
83	<i>peso fresco do fígado</i> (gramas)...	151
84	<i>Teor de água do fígado</i> (%)...	152
85	<i>conteúdo de água do fígado/peso do animal</i> (gramas de água/100g do peso animal)...	153
86	<i>Teor de gordura do fígado</i> (%)...	154
87	<i>conteúdo de gordura do fígado/peso do animal</i> (gramas de gordura/100g do peso animal)...	155
88	<i>atividade sérica do aspartato aminotransferase</i> (U/L)...	156
89	<i>atividade sérica da alanina aminotransferase</i> (U/L)...	157
90	<i>atividade sérica de γ - glutamiltransferase</i> (U/L)...	158
91	<i>tempo de sono</i> (minutos)...	159
92	<i>proliferação ductal</i> (1 a 3+)...	160
93	<i>degeneração hidrópica</i> (1 a 3+)...	161
94	<i>esteatose</i> (1 a 3+)...	162
95	<i>fibrose</i> (1 a 3+)...	163
96	<i>inflamação</i> (1 a 3+)...	164
97	<i>apoptose</i> (1 a 3+)...	165
98	<i>mitose</i> (20 campos/40x)...	166
99	<i>áreas de necrose</i> (10 campos/10x)...	167

LISTA DE TABELAS COM RESUMO

TABELA	TÍTULO	PÁGINA
R1	Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas ao crescimento.	94
R2	Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas ao aproveitamento nutricional.	145
R3	Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas à lesão hepática	168

LISTA DE QUADROS

Nº DO QUADRO	TÍTULO	PÁGINA
1	Testes mais comuns na avaliação hepática e auxiliares na avaliação do estado nutricional.	22
2	Mistura vitamínica presente na composição da ração.	33
3	Esquematização da representação das curvas e retas da função logística.	46

LISTA DE GRÁFICOS

Nº DO GRÁFICO	TÍTULO	PÁGINA
1	Representação das curvas e retas da função logística.	46
2	Curva logística.	53
3	Ponto de inflexão da curva logística.	54
4	Curva representativa da velocidade de crescimento (VC).	55
5	Reta representativa da aceleração do crescimento (AC).	56
6	Reta representativa da constante de variação da aceleração do crescimento (CVAC).	57

LISTA DE REDUÇÕES

-	Negativo
$\hat{\alpha}$	Parâmetro estimado α
$\hat{\beta}$	Parâmetro estimado β
$\hat{\gamma}$	Parâmetro estimado γ
%	Porcentagem
...	Reticências
::	Portanto
+	Positivo
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
©	“ <i>Copyrights</i> ” (inglês) = direitos autorais sobre a cópia
®	Marca registrada
°C	Graus centígrados
$\mu\text{m/mL}$	Micrograma por mililitro
1.0/	Logaritmo de Base 10
8	Infinito
AGE	Ácidos graxos essenciais
Alb.	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
ATPase	Adenosina trifosfatase
AV	Amplitude de Variação
AVB	Atresia de vias biliares
CEEA	Comissão de Ética em Experimentação Animal
CHE	Células estreladas do fígado
Cont.	Conteúdo
CVAC	Constante de variação da aceleração do crescimento
CYP	<i>Cytocrome</i> P450 (inglês) = Citocromo P450
d^{-1}	1/d = unidade da constante de variação da aceleração do crescimento

DP	Desvio padrão
<i>et al</i>	<i>et all</i> (latim) = e outros
<i>exp.</i>	Exponencial
$f(x)$	Função de x
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
g	Gramas
g/100g	gramas por 100 gramas
g/d	gramas por dia = unidade da velocidade de crescimento
g/d^2	(grama/dia)/dia = unidade da aceleração do crescimento
Gbl.	Globulina
GH	<i>Growth hormone</i> (inglês) = hormônio do crescimento
HDL	<i>Hight Density Lipoprotein</i> (inglês) = Lipoproteína de alta densidade
HPLC	<i>Hight pressure liquid chromatography</i> (ingles) = Cromatografia de alta resolução
IGF	<i>Insulin like growth factores</i> (ingles) = fator de crescimento semelhante à insulina
K^+	Íon potássio
Kcal	Quilocaloria
LD	Grupo com colestase tratado com 0,4mg de ácido fólico/peso do animal
LN	Grupo com colestase tratado com 0,2mg de ácido fólico/peso do animal
<i>Ln</i>	Logaritmo Neperiano
mg/Kg	Miligramas por kilo
min.	Minuto
mL	Mililitros
mL/L	Mililitro por litro
Na^+	Íon sódio
NC	Nitrogênio da carcaça
p de a	Nível de significância de a
P №	Número de dias pós-natal (ex: P25 = 25 ^a dia de vida)
p	Probabilidade
PLR	Proteína plasmática de ligação ao retinol
q.s.p.	Quantidade suficiente para
SD	Grupo sem colestase tratado com 0,4mg de ácido fólico/peso do animal
SN	Grupo sem colestase tratado com 0,2mg de ácido fólico/peso do animal

TCL	Triglicerídeos de cadeia longa
TNF	<i>Tumor necrosing factor</i> (inglês) = Fator de necrose tumoral
TSP	Teste de tempo de sono após pentobarbital
TTPA	Tempo de protrombina parcial ativada
UDPGT	Uridina difosfato glicuronosil transferase
UI	Unidade Internacional
UI/L	Unidade Internacional por litro
UNESP	Universidade Estadual Paulista “ Júlio de Mesquita Filho”
UV	Ultra violeta
VC	Velocidade de crescimento
VD	Variável dependente
VI	Variável independente
ω	Ômega
α	Parâmetro alfa
β	Parâmetro beta
γ	Parâmetro gama

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO DE COLESTASE

A palavra colestase foi proposta por Berg, em meados do século XX, para referir-se à estagnação da bile na vesícula biliar e nos ductos extra-hepáticos diferenciando-a do acúmulo de muco observado na árvore biliar nas mesmas condições (mucostasis) (SCHAFFNER, 1995; LIMA, 2002). A colestase, mais propriamente, é uma apresentação clínica comum a várias doenças (EMERICK, 2006) conceituada como um estado patológico da redução ou parada na formação ou circulação de bile até o duodeno (PHILIPS *et al.*, 1986; EMERICK, 2006) e elevação dos níveis séricos de substâncias normalmente excretadas na bile – coléfilos (DELLERT & BALISTRERI, 2000; VENIGALLA & GOURLEY, 2004). Suas manifestações e a dificuldade na medida direta do fluxo biliar leva a diferentes interpretações de acordo com cada especialidade (SCHARSCHMIDT, 1990; ERLINGER, 1991). A fisiologia identifica a colestase por qualquer diminuição ou interrupção do fluxo biliar medido pela depuração da inulina. Já a patologia, identifica a colestase pelo acúmulo de pigmento biliar no citoplasma dos hepatócitos e células de Küpffer, presença de trombos canaliculares (bilirrubinoestase) e degeneração plumosa dos hepatócitos (colatoestase) (SCHARSCHMIDT, 1990; BOYER *et al.*, 1993). Na clínica a colestase é identificada pela presença de icterícia, colúria, acolia ou hipocolia fecal, prurido e xantomas causados pelo acúmulo de substâncias no sangue, que seriam normalmente excretadas pela bile – bilirrubina, ácidos biliares, fosfolípidos e colesterol (ZIMMERMAN, 1979, MÉIER-ABT, 1990), e aumento da

atividade enzimática da fosfatase alcalina e da γ -glutamilttransferase (ZIMMERMAN, 1979; MÉIER-ABT, 1990; LIMA, 2002).

1.2 IMPORTÂNCIA DA COLESTASE

Segundo Suchy (2001), a incidência total de doença hepática neonatal, que, na maior parte dos casos, manifesta-se com evidências clínicas ou bioquímicas de colestase, pode ser tão alta quanto 1:2.500 nascidos vivos. A hepatite idiopática neonatal, diagnóstico mais comum em publicações antigas, teve a incidência de 1:4.800 para 1:9.000 nascidos vivos. A incidência estimada de atresia biliar varia de 1:8.000 a 1:21.000 nascidos vivos.

A freqüência média das doenças que levam à síndrome colestática neonatal é: atresia biliar com dano do trato biliar extra e/ou intra-hepático – 25% a 40%; hepatite hidiopática neonatal – 44%; doenças metabólicas incluindo a deficiência de a 1-antitripsina – 8%; proliferação dos ductos biliares intra-hepáticos, incluindo a síndrome de Alagille – 4,5% e, recentemente descrita, a colestase intra-hepática familiar progressiva – 2%. Algumas destas doenças colestáticas como a atresia de vias biliares e as colestases intra-hepáticas familiares progressivas apresentam mortalidade de 100% quando não tratadas adequadamente (NAYAK & VASDEV, 2002) sendo a atresia de vias biliares a mais freqüente indicação de transplante hepático durante a infância (NAYAK & VASDEV, 2002; BEZERRA, 2005).

Os pacientes com doença hepática colestática são mais suscetíveis às infecções, o que pode estar relacionado à depressão da imunidade celular observada nessas situações. Ocorre aumento da percentagem de linfócitos T citotóxicos supressores, diminuição no sangue periférico dos linfócitos CD8 e CD4 e

aumento da expressão dos antígenos de histocompatibilidade da classe II das células epiteliais biliares e dos antígenos de histocompatibilidade da classe I dos hepatócitos. Aumento nos complexos imunocirculantes e ativação do complemento também são observados na colestase (LIMA & LIMA, 2002).

A sobrevivência, a longo prazo, de crianças com colestase depende da capacidade funcional do fígado e da progressão da doença. Em crianças a evolução da doença colestática para cirrose biliar é mais rápida do que em adultos (BURDDELSKI, 1995).

1.3 CAUSAS DA COLESTASE

De uma forma geral, a colestase ocorre quando há alterações nos diferentes elementos que interferem na secreção biliar como: 1) diminuição da fração dependente (seja por deficiência de síntese ou por suas alterações qualitativas) e independente dos ácidos biliares; 2) alterações na permeabilidade da membrana canalicular e 3) disfunção dos microfilamentos contráteis do hepatócito (SILVEIRA *et al.*, 1991).

A colestase pode ser classificada em intra-hepática e extra-hepática. A colestase intra-hepática (ou clínica) representa 60% a 70% de todas as causas de colestase neonatal devido à insuficiência secretória do hepatócito e/ou da obstrução nos ductos biliares intra-hepáticos (SILVEIRA *et al.*, 2001) e os principais grupos de doenças envolvidos são: infecção congênita, doenças metabólicas, hipoplasia das vias biliares intra-hepáticas, tóxico-medicamentoso, genético-cromossômica e idiopática (DELLERT & BALISTRERI, 2000). Já a colestase extra-hepática (ou cirúrgica) representa 30% a 40% de todas as causas de colestase neonatal devido à obstrução mecânica de ductos biliares extra-hepáticos ou de compressão extrínseca

no *porta hepatis* (SILVEIRA *et al.*, 2001) e a principal doença envolvida é a atresia de vias biliares extra-hepáticas (DELLERT & BALISTRERI, 2000).

A atresia de vias biliares extra-hepáticas é o resultado final de um processo inflamatório destrutivo que afeta os ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos conduzindo à fibrose e à obliteração do trato biliar em qualquer ponto do *porta hepatis* até o duodeno (DESMET, 1992; BEZERRA, 2005).

A relação abaixo classifica as causas de colestase no recém-nascido e lactente jovem segundo DELLERT & BALISTRERI (2000). As referências citadas correspondem a causas não incluídas nesta fonte.

1.3.1 CAUSAS EXTRA-HEPÁTICAS DE COLESTASE NO RECÉM-NASCIDO E NO LACTENTE JOVEM:

- Atresia biliar
- Cisto do colédoco
- Estreitamento do ducto biliar
- Anomalia da junção coledocopancreática
- Coledocolitíase
- Colangite esclerosante primária (SILVEIRA, 2001; EMERICK, 2006)
- Colangite infecciosa (WHITINGTON, 1996)
- Perfuração espontânea do ducto biliar
- Estenose biliar (SILVEIRA, 2001)
- Neoplasia/litíase
- Cálculos biliares, barro biliar (SILVEIRA, 2001)
- Obstrução por anomalias congênitas (pâncreas ectópico) (SILVEIRA, 2001)

1.3.2 CAUSAS INTRA-HEPÁTICAS DE COLESTASE NO RECÉM-NASCIDO E NO LACTENTE JOVEM:

- Colestase fisiológica do recém nascido (WHITINGTON, 1996)
- Prematuridade (WHITINGTON, 1996)
- Hipóxia e/ou isquemia hepática perinatal (JACQUEMIN *et al.*, 1998)
- Associadas às Infecções virais congênicas
 - Rubéola
 - Citomegalovírus
 - Parvovírus B19
 - Cocxsackiose
 - ECHO vírus
 - Rotavirus (SILVEIRA, 2001)
 - Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
 - Vírus do herpes (HSV e HHV-6)
 - Hepatite por vírus B e C
 - Hepatite de células gigantes com inclusões semelhantes a Paramixovírus (EMERICK, 2006)
- Associada às infecções adquiridas
 - Sepses
 - Sífilis
 - Toxoplasmose
 - Listeriose
 - Doença de Chagas (EMERICK, 2006)
- Associadas à distúrbios metabólicos genéticos ou endócrinos
 - Distúrbios do metabolismo de aminoácidos

- Tirosemia
- Distúrbios do metabolismo de carboidratos
 - Galactosemia
 - Frutosemia
 - glicogenose tipo IV
- Distúrbios do metabolismo lipídico
 - Doença de Gaucher
 - Doença de Niemann-Pick
 - Doença de Wolman
 - Doença de armazenamento de ésteres de colesterol (SILVEIRA, 2001)
- Distúrbios metabólicos não caracterizados
 - Deficiência de α 1-antitripsina
 - Fibrose cística
 - Hipotireoidismo
 - Hipopituitarismo idiopático
 - Sobrecarga de cobre e zinco
 - Hemocromatose perinatal
 - Deficiência de arginase (distúrbio do ciclo da uréia)
 - Linfoistiocitose eritrofagocítica familiar
- Deficiências secundárias (peroxissomopatias)
 - Síndrome de Zellweger (SILVEIRA, 2001)
 - Enzimopatias específicas peroxissomas
- Hepatopatias mitocondriais
 - Distúrbios da fosforilação oxidativa (SILVEIRA, 2001)
 - Deficiência múltipla de desidrogenação acil-CoA (acidúria glutárica tipo I) (SILVEIRA, 2001)

- Erros inatos do metabolismo de ácidos biliares
 - Deficiência da redutase: Δ^4 -3 oxosteróides-5 β -redutase (POLEY, 1993; SETCHELL *et al.*, 1998; SILVEIRA, 2001)
 - Deficiência da desidrogenase/isomerase dos esteróides-3 β -hidroxi Δ^5 - C₂₇ (SETCHELL *et al.*, 1998; SILVEIRA, 2001)
 - Deficiência de 7 α hidroxilase dos oxisteróides (SETCHELL *et al.*, 1998)
 - Deficiência de 3 β -hidroxiesteróide (SILVEIRA, 2001)
- Tóxico
 - Nutrição parenteral total
 - Infecção do trato urinário
 - Drogas (SILVEIRA, 2001)
- Colestases intra-hepáticas familiares progressivas
 - Tipo 1: doença dos Byler (SILVEIRA, 2001)
 - Tipo 2: deficiência de CBAT - *canalicular bile acid transporter* (JANSEN & MULLER, 1998)
 - Tipo 3: deficiência de MDR3 “multidrug resistance factor number 3” (BULL, *et al.*, 1998; JANSEN & MULLER, 1998; SILVEIRA, 2001)
- Colestase associada à nutrição parenteral total
 - Colestase dos índios Norte-Americanos
 - Colestase dos Esquimós da Groenlândia
 - Colestase da Noruega / Doença de Aagenaes
 - Siderose e esteatose hepática (TAZAWA *et al.*, 1998)
 - Colestase crônica com nefropatia tubulointersticial (MONTINI *et al.*, 1997)

- Colestase neonatal associada à displasia medular focal dos rins (BERGER *et al.*, 1998)
- Colestase associada à genética/cromossômica
 - Trissomia E
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Donahue (Leprechaunismo)
- Idiopática
 - Hepatite neonatal idiopática
 - Colestase intra-hepática persistente
 - Síndrome de Alagille
 - Pobreza de ductos biliares não-sindromática
 - Colestase intra-hepática grave com doença hepatocelular progressiva
 - Colestase intra-hepática recorrente
 - Colestase intra-hepática benigna recorrente
 - Colestase hereditária com linfedema
- Anatômica
 - Fibrose hepática congênita
 - Doença de Caroli
- Miscelânea
 - Colangite associada à histiocitose de células de Langerhans
 - Hepatite neonatal (SILVEIRA, 2001)
 - Choque ou hipoperfusão (doença cardíaca congênita)
 - Obstrução intestinal
 - Lúpus eritematoso neonatal
 - Deficiência de deaminase (SILVEIRA, 2001)

Entre essas doenças, a atresia das vias biliares (AVB), as doenças intra-hepáticas e a deficiência de α_1 -antitripsina constituem as principais causas de colestase crônica na infância (TELLES & TANNURI, 1994).

1.4 CONSEQÜÊNCIAS DA AUSÊNCIA DE BILE NO INTESTINO

Este fenômeno leva a distúrbios na absorção e digestão de vitaminas lipossolúveis e de gordura. As conseqüências são: deficiência de ácidos graxos essenciais, esteatorréia, desnutrição, deficiência de vitaminas lipossolúveis e acolia ou hipocolia fecal (SCHAFFNER, 1995).

1.4.1 ESTEATORRÉIA E DESNUTRIÇÃO

A diminuição da concentração dos ácidos biliares no tubo digestivo prejudica a formação de micelas responsáveis pela solubilização de gordura. Como conseqüência há aumento do conteúdo de gordura nas fezes (>5g/dia) deixando-as soltas, com mau cheiro, consistência pastosa e coloração amarelo claro à pálidas, caracterizando a esteatorréia (SCHAFFNER, 1995).

O estado nutricional de uma criança com doença hepática crônica é um dos fatores que interferem na sobrevida, tanto dos pacientes que aguardam um transplante como daqueles que já o fizeram. A desnutrição na doença colestática crônica pode estar relacionada com:

1) anorexia, devido ao aumento dos níveis de colesistoquinina e leptina circulantes, potentes hormônios anoréticos, com conseqüente diminuição da ingestão alimentar (TERAN, 1999);

2) desordens no metabolismo dos aminoácidos e da glicose;

3) desordens na absorção e digestão de vitaminas lipossolúveis e de lipídios.

Os sais biliares são importantes para a atividade da lipase e na estabilização do complexo lipase-colipase assim, sua ausência prejudica a digestão. A absorção é ineficiente devido a reduzida formação de micelas intestinais, importantes na remoção dos produtos finais da lipólise e realização do processo de absorção (EMERICK, 2006);

4) alterações no metabolismo dos lipídios, carboidratos e das proteínas (KOWDLEY, 1998);

5) aumento do gasto energético pela utilização das proteínas como fonte de energia provocando diminuição da síntese protéica e aumento do seu catabolismo (POLEY, 1993);

6) perda de macro e micronutrientes, provocando retardo do crescimento e desenvolvimento (POLEY, 1993);

7) Lesões do hepatócito decorrentes de alterações no metabolismo intermediário, sendo caracterizados por alterações na síntese e na secreção do fator de crescimento semelhante à insulina – IGF-I e resistência ao fator de crescimento (GH). O IGF-I e o GH são importantes para o crescimento e para o desenvolvimento, contribuindo para o metabolismo dos lipídios, proteínas e carboidratos (BLOMSMA *et al.*, 1997).

A imunidade celular, as funções pancreáticas exócrinas e, possivelmente, a regeneração hepática também são prejudicadas (TANNER, *et al*, 1991).

1.4.2 DEFICIÊNCIA DE ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS

Os ácidos graxos essenciais são componentes estruturais de todos os tecidos e são indispensáveis para a síntese da bainha de mielina do cérebro, da retina e de outros tecidos neurais ricos em ácidos graxos de cadeia longa. A deficiência ocorre devido à combinação da má absorção de Triglicerídios de Cadeia Longa (TCL) com a baixa ingestão energética resultando em retardo do crescimento, trombocitopenia, descamação da pele e função imunológica prejudicada (JEPPESEN *et al*, 1997).

1.4.3 DEFICIÊNCIA DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

As vitaminas lipossolúveis compreendem as vitaminas A, D, E e K. São absorvidas no trato gastrintestinal, juntamente com as gorduras da dieta. O organismo não é capaz de sintetizá-las, necessitando serem fornecidas pelos alimentos. São componentes essenciais e co-fatores de varias reações metabólicas (TEITELBAUM & CORAN, 1998).

1.4.3.1 VITAMINA A

Esta vitamina é armazenada, principalmente, no fígado sob a forma de ésteres de retinol que são transportados aos tecidos extra-hepáticos pela proteína plasmática de ligação ao retinol (PLR). Está envolvida na formação do ácido retinóico e em funções biológicas como: reprodução, visão, crescimento e diferenciação celular. Possui ação tóxica quando administrada em maior quantidade podendo causar anorexia, descamação da pele e aumento da pressão intracraniana. Já a sua deficiência está relacionada às várias alterações oculares tanto em sua função retiniana (cegueira noturna que progride para xerose conjuntival e,

posteriormente, aparecem as manchas de Bitot, xerose de córnea, queratomalácia e ulceração da córnea) como provocando modificações anatômicas, e à baixa resistência à infecções (TEITELBAUM & CORAN, 1998; BASTOS & SILVEIRA, 2003). A pele também pode ser afetada pela xerose cutânea e hiperqueratose folicular (BASTOS & SILVEIRA, 2003). Concentrações plasmáticas abaixo de 0,35 a 0,70 $\mu\text{mol/L}$ (10 a 20 $\mu\text{g/ml}$) ou concentrações hepáticas de retinóides menores que 5 a 10 $\mu\text{g/g}$, geralmente indicam deficiência de vitamina A (SOKOL, 1994).

1.4.3.2 VITAMINA D

A vitamina D é essencial para a formação dos ossos, participa da homeostase do cálcio e do fósforo, permitindo a absorção de cálcio no intestino e a deposição de cálcio e fósforo nos ossos (SOKOL, 1994).

Níveis séricos baixos de vitamina D são observados em pacientes com colestase de longa duração ou doença parenquimatosa hepática grave. Os pacientes com colestase crônica apresentam má absorção da vitamina D associada a menor exposição solar, decorrentes do estado patológico em si. As manifestações primárias da deficiência de vitamina D são hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalácia e raquitismo (BASTOS & SILVEIRA, 2003). Em pacientes colestatícos, a osteoporose é a lesão predominante e, geralmente, não responde à suplementação de vitamina D (SOKOL, 1994; TEITELBAUM & CORAN, 1998).

1.4.3.3 VITAMINA E

Esta vitamina possui importante efeito antioxidante, sua carência diminui a capacidade de eliminação de radicais livres, responsáveis por uma reação em

cadeia da peroxidação lipídica destruindo as bainhas de mielina (TEITELBAUM & CORAN, 1998). A deficiência de vitamina E em crianças com doença colestática neonatal se caracteriza por degeneração neuromuscular progressiva que pode se manifestar por ataxia, neuropatia periférica, fraqueza muscular e oftalmoplegia dentro da primeira década de vida (BASTOS & SILVEIRA, 2003). A síndrome neurológica está presente em 50% das crianças com deficiência de vitamina E na faixa etária de 1 a 3 anos, e em aproximadamente todas as crianças acima de 3 anos de idade (TANNER & LAMA, 1991).

1.4.3.4 VITAMINA K

Todos os fatores de coagulação, com exceção do fator VIII, são sintetizados no fígado. Os fatores II (protrombina), VII, IX e X são dependentes da vitamina K, portanto, a má absorção desta vitamina, ocasiona déficit destes fatores de coagulação, provocando manifestações hemorrágicas e hematomas (BASTOS & SILVEIRA, 2003). Coagulopatia também pode estar presente (SOKOL, 1994) e o tempo de protrombina encontra-se aumentado (TANNER & LAMA, 1991; SOKOL, 1994). O aumento, de no mínimo 20%, da concentração de protrombina 24 horas está relacionada à deficiência de aporte desta vitamina, consequência da colestase.

1.4.4 ACOLIA OU HIPOCOLIA FECAL

Os pigmentos biliares são formados pela ação das bactérias intestinais sobre a bilirrubina, dando coloração às fezes. Quando há redução ou a parada do fluxo biliar no intestino, decorrente da colestase, a coloração das fezes se altera e podem

apresentar-se totalmente descoradas (acolia fecal) ou com coloração amarelo-clara (hipocolia fecal) (SCHAFFNER, 1995).

A coloração das fezes é um elemento importante no diagnóstico, pois, diante da obstrução total do fluxo biliar, não deverá conter pigmentos que possam torná-la amarelada ou esverdeada (MOWAT, 1998).

1.5 CONSEQÜÊNCIAS DA RETENÇÃO DE COLÉFILOS

Resultam de complicações atribuíveis a retenção no fígado, sangue e outros tecidos de substâncias normalmente secretadas ou excretadas na bile – ácidos biliares, bilirrubina, colesterol e elementos traço (KOWDLEY, 1998; KARRER & BENSARDE, 2000).

1.5.1 ICTERÍCIA

Na colestase a icterícia resulta do aumento da bilirrubina conjugada no sangue. Este aumento pode ser conseqüência do efluxo direto do pigmento do hepatócito (responsável pela captação da bilirrubina conjugada e não-conjugada) para a circulação ou da regurgitação do conteúdo biliar no plasma (LIMA *et al*, 2001), da superprodução de bilirrubina, de obstrução mecânica ou funcional do fluxo de bile ou da atividade diminuída da proteína responsável pela conjugação da bilirrubina – uridina difosfato glicuronosil-transferase (UDPGT) presente principalmente no fígado (HIGA *et al.*, 2000).

A icterícia é caracterizada pela coloração amarelada da pele e escleras. Segundo Borges (2001) a icterícia é clinicamente detectada (ao exame de esclera sob a luz natural) quando a bilirrubinemia alcança de 2,0 a 2,5 mg/dl (34 a 43

$\mu\text{mol/L}$) e Berg (1999) cita que a mesma aparece quando a bilirrubinemia excede 3mg/dL ($50\ \mu\text{mol/L}$).

1.5.2 COLÚRIA

A colúria é considerada um aspecto freqüente, mas poderá não ser facilmente percebido em razão do débito urinário aumentado, diluindo o material biliar (MOWAT, 1998).

Também chamada de bilirrubinúria, a colúria é definida como a presença de bilirrubina na urina, dependendo da presença, no plasma, de bilirrubina conjugada não ligada à albumina por covalência. Assim sendo, a colúria não é detectada em pacientes com os diferentes tipos de hiperbilirrubinemia não conjugada. Sua presença traduz sempre uma icterícia por bloqueio excretório da bilirrubina e em condições normais sua fração corresponde a menos de 1% da bilirrubina total no plasma. Na prática, a colúria pode ser reconhecida pelo fato de a urina manchar a roupa íntima ou, então, sua espuma apresentar a mesma cor da urina. Como a bilirrubina conjugada e a urobilina também podem ser excretadas pelo suor, podem aparecer manchas amarelas nas roupas dos pacientes (BERG *et al*, 1999).

1.5.3 XANTOMAS

Os xantomas são lesões decorrentes do depósito de colesterol na pele. Seu desenvolvimento é mais característico na colestase obstrutiva do que na colestase hepatocelular. Podem se desenvolver rapidamente na obstrução biliar extra-hepática aguda, são geralmente eruptivos com lesões pustulares claras de 2 mm de diâmetro e interferem na função motora fina dos dedos e na auto-imagem (EMERICK, 2006).

Estas lesões surgem após a colestase estar presente por pelo menos 3 meses e quando o nível de colesterol plasmático exceder 800mg/dl. Inicialmente, aparecem na forma de placas amarelas planas e largas que são observadas, em primeiro lugar, como xantelasma no ângulo interno do olho ou como xantomas eruptivos nos braços e nas pregas das palmas das mãos. Posteriormente, formam-se numerosas protuberâncias nodulares e diferenciadas (xantomas tendinosos ou tuberosos) que normalmente aparecem agrupadas sobre as superfícies de extensão das extremidades, particularmente nos punhos, cotovelos e tornozelos, e também nas nádegas. Há também os denominados xantomas planos, ou pouco elevados, que são lâminas de colesterol sobre a pele vistos na área dos olhos, no pescoço, peito, nas costas e nas palmas das mãos. Raramente o colesterol se deposita nos nervos periféricos causando sintomas neurológicos (SCHAFFNER, 1995).

1.5.4 PRURIDO

O prurido representa uma das três mais importantes manifestações extra-hepática da colestase crônica junto com as doenças metabólicas ósseas e a fadiga, afetando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Apresenta uma forma generalizada e sua patogênese ainda não está esclarecida. Seu envolvimento com a retenção de ácidos biliares (na colestase sua concentração no soro e na pele estão frequentemente aumentados) ou opióides endógenos é discutido. Mais recentemente tem sido proposto que o prurido ocorra por mecanismos centrais, incluindo o aumento central de opióides e perturbações do sistema serotoninérgico (GLASOVA & BEUERS, 2002).

A intensidade do prurido pode ser leve, sem maiores danos, ou moderada a grave, provocando lesões na pele devido ao intenso coçar facilitando com ocorrência

de infecções bacterianas secundárias (em especial por estreptococos e estafilococos) e cicatrizes (JONES & BERGASA, 1992). Dificuldade de concentração, falta de atenção e perturbações do sono afetam o desenvolvimento normal do paciente. O prurido de intensidade grave pode levar ao suicídio, sendo indicativo de transplante hepático (WHITINGTON, 2003).

1.5.5 LESÕES HEPÁTICAS

O acúmulo de ácido biliares hidrofóbicos no hepatócito decorrente da colestase resulta em lesão hepatocelular, fibrose, cirrose, hipertensão portal e falência hepática (KOWDLEY, 1998; KARRER & BENSARDE, 2000). Sua citotoxicidade está relacionada às suas propriedades detergentes e seu potencial hepatotóxico em ordem decrescente é: ácido litocólico > deoxicólico > quenodeoxicólico > cólico > ursodeoxicólico.

A ativação precoce do citocromo P450 também pode resultar na indução da lesão hepática mediada pelos ácidos biliares produzindo compostos metabólicos que podem ser mais tóxicos que os próprios ácidos biliares retidos (VITALE *et al*, 1993).

O estresse oxidativo também participa no mecanismo de lesão hepática induzida por sais biliares. Durante a colestase os ácidos biliares, em concentrações acima das fisiológicas, se acumulam dentro do hepatócito e se distribuem nas membranas celulares, incluindo a membrana interna dos mitocôndrios, resultando na geração de radicais de oxigênio e conseqüente peroxidação lipídica (YERUSHALMY *et al*, 2001). De Lange & Glazer (1990), em sistema *in vitro*, utilizando concentração milimolar de ácido biliar demonstraram que estes podem inibir a peroxidação (ação antioxidante) em baixas concentrações de lipídios insaturados enquanto que, em

concentrações aumentadas, os ácidos biliares podem promover a peroxidação lipídica.

Microscopicamente observa-se o acúmulo de pigmento biliar no tecido hepático, inicialmente na zona centrolobular, com presença de grânulos, formados por este pigmento, nos hepatócitos e cilindros biliares intercelulares. Posteriormente, o pigmento também se localizará nas células de Küpffer (DAHMS, 1991; LIMA & LIMA, 2002).

1.5.5.1 PROLIFERAÇÃO DUCTAL

A proliferação dos ductos biliares é uma resposta freqüente e inespecífica do tecido hepático às mais variadas formas de agressão. O bloqueio completo ou incompleto da secreção biliar, especialmente quando causado por doenças dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos, está associado à reação ductular (GAYOTTO & ALVES, 1999). O aumento no número dos ductos é resultado da proliferação ativa dos ductulos pré-existentes ou da metaplasia ductular dos hepatócitos da zona acinar-1, é acompanhado por edema e infiltração de leucócitos polimorfonucleares neutrofílicos (colangiólite) e fibrose portal progressiva. Em certas circunstâncias a proliferação ductal é encontrada em áreas de severa agressão aos hepatócitos, traduzindo regeneração hepatocelular em condições biológicas e estruturais adversas (DESMET, 1992; ALPINI *et al*, 1999; GAYOTTO & ALVES, 1999).

A proliferação ductal é a lesão hepática mais proeminente nos ratos com colestase experimental obstrutiva por ligadura e ressecção do colédoco (CAMERON & OAKLEY, 1932).

1.5.5.2 APOPTOSE

Em tecidos normais, a proliferação e a morte das células se mantêm em equilíbrio biológico. A apoptose ou “morte programada” dos hepatócitos é desencadeada por ação dos ácidos biliares sobre receptores de morte celular na superfície do hepatócito semelhantes aos corpúsculos de Councilman. As células se apresentam com volume diminuído, seu citoplasma se torna condensado e eosinofílico e os núcleos sofrem pncose, cariorréxis e cariólise, chegando a desaparecer totalmente (BOSMAN *et al.*, 1996).

1.5.5.3 NECROSE

A necrose é um achado comum em hepatopatias agudas ou crônicas. É caracterizada pela destruição de hepatócitos isolados ou em pequenos grupos, em porções variáveis do parênquima hepático.

Seu mecanismo pode ser atribuído à ação detergente dos ácidos biliares, responsável pelo aumento na permeabilidade do retículo endoplasmático liberando íons de cálcio para o citosol. No citosol ativam proteases dependentes de cálcio e a quinase da proteína c que atuam como mensageiros secundários na morte celular (PATEL *et al.*, 1998). Além disso, o estresse oxidante na colestase é um dos fatores que podem levar a lesão celular pelo aumento da peroxidação lipídica (item 1.7).

A necrose pode ser identificada apenas pela presença de agregado mononuclear bem delimitado, em meio ao qual são vistos restos celulares. A confluência de áreas contínuas de necrose resulta em uma forma extensa (necrose confluyente) ocasionando um colapso do arcabouço reticular com formação de pontes que unem estruturas vasculares entre si (veias centrolobulares e tratos portais). Nesses septos passivos pode haver deposição de colágeno e formação de

anastomoses portosistêmicas intra-hepáticas. Quando a necrose confluyente é muito extensa o grau de comprometimento dos ácinos pode ser completo (necrose pan-acinar), acometendo numerosos deles (necrose multiacinar) e levando ao quadro anatomopatológico de uma necrose maciça (lobular). Outras vezes, porções substanciais do lóbulo hepático estão comprometidas deixando, entretanto, entre as áreas de necrose e colapso, outras de parênquima preservado. A intensa regeneração chega a constituir nódulos de parênquima, compondo quadro anatomopatológico de necrose submaciça (BAPTISTA *et al.*, 1998).

1.5.5.4 INFLAMAÇÃO E FIBROSE

A resposta inflamatória desencadeada pela colestase inclui a ativação de macrófagos capazes de secretar citocinas quando em contato com as endotoxinas. A endotoxemia é facilitada pela redução de bile no intestino e pela concentração elevada de ácidos biliares no sangue (PINZANI & MARRA, 2001).

Quando a colestase persiste desenvolve-se fibrose que pode resultar de diversas formas de lesão aguda ou inflamação, pode destruir os ductos biliares, resultando em cirrose biliar caracterizada pela formação de septo fibroso que pode ser portal-portal, no caso de doença biliar crônica, ou portal-central, no caso de hepatite viral crônica (RAMADORI & SAILE, 2004). O septo fibroso varia consideravelmente de delicado a extenso, pode conter células inflamatórias e estruturas biliares, veias e artérias em número variado. A fibrose interfere com a hemodinâmica hepática normal e pode resultar em hipertensão portal, alterações portosistêmicas e diminuição da massa parenquimal. Além disso, o acúmulo de tecido fibroso dentro do Espaço de Disse interfere nas trocas metabólicas entre o sangue e o hepatócito prejudicando o clearance de macromoléculas circulantes e as

interações intercelulares, resultando em disfunção celular do fígado (RAMADORI & SAILE, 2004).

Uma das características mais importantes da fibrose é a ativação das células estreladas hepáticas (CEH). Estas armazenam vitamina A e produzem fatores de crescimento, citocinas, prostaglandinas e outras substâncias bioativas, desempenhando importante papel no mecanismo de agressão, regeneração e fibrose no tecido hepático. Participam da manutenção da matriz extracelular e do Espaço de Disse. Sua ativação pode ocorrer pela deposição rápida de fibronectina, pela liberação de espécies reativas de oxigênio e pela liberação de estímulos solúveis pelas células de Küpffer e matriz extracelular alterada e, assim, apresentam maior capacidade de proliferação, motilidade, contractilidade, síntese de colágeno e componentes da matriz extracelular (RIPPE, 1998; GEERTS, 2001). Por estas transformações, as células estreladas ativadas também são chamadas de miofibroblastos (FRIEDMAN, 2000; PINZANI & MARRA, 2001).

O processo de fibrose assemelha-se ao processo de cicatrização, incluindo as fases subseqüentes à lesão celular (reparação celular): inflamação aguda e síntese dos componentes da matriz extracelular (BARNETT *et al.*, 1992).

1.6 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA COLESTASE

As alterações laboratoriais são empregadas na avaliação da síntese hepática, na absorção intestinal e nos distúrbios metabólicos, apresentados no quadro 1. Dentre estes, deu-se ênfase a alguns indicadores específicos como as aminotransferases, γ -glutamyltransferase e albumina.

Quadro 1: Testes mais comuns na avaliação hepática e do estado nutricional

Testes diagnósticos	Avaliação funcional
<ul style="list-style-type: none"> • Transaminases (TGO/TGP); • Bilirrubina urinária / sérica • Fosfatase Alcalina • Fosfatase Alcalina (cálcio e fósforo) • γ- glutamiltransferase 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão hepática • Transporte de ânions orgânicos do sangue para a bile • Retenção de ácidos biliares • Má absorção de vitamina D • Colestase com lesão ductal (proliferação ou hipoplasia ductal)
<ul style="list-style-type: none"> • Proteínas totais, Albumina e Fibrinogênio • Globulina total e frações (α1, α2 e β) • γ- globulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo protéico e formação de albumina, globulina, fibrinogênio e capacidade sintética protéica. • Processos inflamatórios e hiperlipoproteinemias. • Estimulação imune por translocação bacteriana ou hiperendotoxemia.
<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de atividade da protrombina • Tempo de protrombina parcial ativada 	<ul style="list-style-type: none"> • Produção de protrombina (fatores coagulantes dependentes da vitamina K). • Produção de protrombina (fatores coagulantes independentes da vitamina K).
<ul style="list-style-type: none"> • Uréia, Creatinina, Ácido úrico e Amônia • Tolerância à glicose • Tolerância à galactose • Tolerância ao glucagon 	<ul style="list-style-type: none"> • Formação de uréia e ácido úrico, capacidade de remoção da amônia transformando-a em uréia. • Captação de glicose pelo hepatócito • Fosforilação da galactose • glicogenólise
<ul style="list-style-type: none"> • Fosfolípidios • Triacilgliceróis séricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Secerção biliar • Metabolismo lipídico
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol 	<ul style="list-style-type: none"> • Secreção biliar • Síntese de colesterol
<ul style="list-style-type: none"> • Cetonemia e Cetonúrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicopenia celular
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação das condições gerais do paciente e deficiências de ferro e ácido fólico

Fonte: MAHAN, K.L. et al, 1995b; MILLER, 2002 (com modificações).

1.6.1 AMINOTRANSFERASES

As aminotransferases, sobretudo a AST (aspartato aminotransferase), estão presentes em vários tecidos como o miocárdio, fígado, músculo esquelético, cérebro, rins e intestino. Assim, qualquer lesão com destruição celular desses tecidos (à exceção do cérebro) provoca considerável aumento de sua atividade enzimática no sangue. Como a ALT (alanina aminotransferase) existe em maior quantidade no hepatócito o seu aumento, mesmo não sendo maior do que da AST, tem mais significação clínica como sinal de lesão hepática (LIMA *et al*, 1992; CHAMPE & HARVEY, 1996).

As lesões do hepatócito, com presença de áreas de necrose ou de simples aumento da permeabilidade celular, são acompanhadas de considerável aumento de suas atividades enzimáticas no sangue. Admite-se que a necrose de apenas 1% do tecido hepático aumente duas a três vezes a atividade das aminotransferases sanguíneas (segundo a *International Union of Biochemistry* o valor de referência para a AST varia de 5 a 17 UI e para a ALT varia de 4 a 13 UI) (LIMA *et al*, 1992).

A atividade das aminotransferases no soro reflete, em determinado momento, a relação entre a velocidade com que entram e com que saem do sangue, sendo gradualmente removidas com outras proteínas séricas, contudo a AST é removida mais rapidamente que a ALT (LIMA *et al*, 1992). As aminotransferases são importantes marcadores bioquímicos da velocidade de lesão hepatocelular.

1.6.2 γ - GLUTAMIL TRANSFERASE

A γ -glutamilttransferase (GGT) é uma proteína de membrana dos canalículos biliares, e sua dosagem é considerada prova de estudo da capacidade excretora do fígado (LIMA *et al*, 1992). Embora a enzima possa encontrar-se elevada na hepatite

aguda, principalmente na forma colestática e em outras afecções hepáticas é, sobretudo, no diagnóstico da colestase intra-hepática e extra-hepática que o seu estudo tem maior valor diagnóstico, revelando níveis sanguíneos muitas vezes superiores ao valor normal, que varia de 4 a 23UI. A elevação de GGT, quando intensa, é altamente suspeita de ser devida a atresia biliar (SILVEIRA, 2001).

1.6.3 ALBUMINA

A fração albumina das proteínas plasmáticas, por ser sintetizada exclusivamente pelas células do fígado, constitui-se de indicador da cronicidade e da intensidade das afecções hepáticas. Uma vez que sua meia vida é relativamente longa, 21 dias, nos processos agudos o organismo procura ajustar-se à sua baixa síntese pela diminuição do seu catabolismo e pelo aumento de sua sobrevivência (LIMA *et al*, 1992).

Diversos fatores influenciam os seus níveis séricos: ingestão protéica inadequada, perdas nos espaços linfáticos e compartimentos extravasculares, diluição causada pela retenção de sódio e água, redução compensatória da sua degradação em relação a menor síntese, lenta modificação dos seus níveis séricos em virtude de sua longa vida média e inibição pelo álcool ou drogas de sua secreção, apesar da capacidade de síntese permanecer normal.

A diminuição dos níveis séricos de albumina durante a colestase pode estar relacionada ao aumento da permeabilidade capilar, à falta de aumento compensatório na síntese de albumina por aumento do volume plasmático e à desnutrição secundária à má absorção e lesão hepática (KRÄHENBUHL, 1995).

1.7 ESTRESSE OXIDATIVO E ÁCIDO FÓLICO

Os radicais livres são gerados pelo metabolismo celular em condições fisiológicas ou em decorrência de processos patológicos. São altamente reativos, produzindo dano celular, sendo assim chamados de oxidantes. Daí o termo antioxidante, que são as vitaminas e minerais usados para combater o efeito oxidante prejudicial ao organismo (DeLANGE & GLAZER, 1990).

Evidências sugerem que as reações provocadas pelos radicais livres contribuem, significativamente, nos processos patológicos como: envelhecimento, carcinogênese, aterosclerose, artrite reumatóide, certas síndromes de desconforto respiratório agudo, lesão por reoxigenação e dano isquêmico ou traumático do sistema nervoso central (HALLIWELL, 1991).

A combinação de ácidos biliares, acúmulo de cobre e a depleção de enzimas antioxidantes leva à lesão do fígado por radicais livres durante a colestase. Em ratos com colestase obstrutiva as defesas antioxidantes estão prejudicadas pela redução da concentração sérica de vitamina E por má absorção devido à ausência de ácidos biliares no intestino delgado, redução da atividade das enzimas peroxidase e transferase da glutadiona no fígado, redução da catalase, do selênio no sangue, da glutadiona total hepática e da dismutase do superóxido e ubiquinona 9 e 10 (HALLIWELL, 1991; SING *et al.*, 1992).

O ácido fólico, vitamina hidrossolúvel com ação antioxidante, também chamado de ácido pteroilglutâmico (JOSHI *et al.*, 2001; STOCKER *et al.*, 2003) poderia ser benéfico no combate às reações de dano celular provocados na colestase. Esta vitamina desempenha um papel chave no metabolismo dos compostos de um carbono, sua forma ativa (tetrahidrofolato) recebe unidades de 1 carbono de doadores como a serina, glicina e histidina e transfere-os a

intermediários para a síntese de aminoácidos, purinas e timidina com conseqüente síntese do DNA e proteína tecidual (CHAMPE & HARVEY, 1996). Seu metabolismo ainda é pouco conhecido e o metabolismo de serina, glicina, histidina e metionina (DONNELLY, 2001). Sua absorção é máxima no jejuno (é comum ocorrer deficiência de folato quando o jejuno está doente) e requer o transporte e a ação de uma pteroil- γ -glutamil carboxipeptidase associada às membranas das células da mucosa. A mucosa do duodeno e da parte proximal do jejuno é rica em diidrofolato redutase capaz de metilar grande parte, se não todo, do fator reduzido que é, então, absorvido. Depois de absorvido, o folato é rapidamente transportado aos tecidos. Os alimentos (ácido fólico sob a forma de poliglutamatos reduzidos) e o ciclo enterohepático mantêm um suprimento constante de folato (ZIMMERMAN, 1990; DONNELLY, 2001).

A deficiência de ácido fólico tem sido associada às várias doenças como a anemia megaloblastica, distúrbios neurológicos, defeitos do tubo neural e, possivelmente, a outras malformações congênitas. Também pode estar associada a doenças vasculares e trombozes (DONNELLY, 2001) e pode resultar em síntese defeituosa de DNA em qualquer célula em que esteja ocorrendo replicação e divisão de cromossomo (JOSHI *et al*, 2001).

1.8 MODELOS EXPERIMENTAIS DE COLESTASE

Modelos experimentais que simulam colestase humana têm sido muito úteis na evolução da diferentes etapas da patogênese da colestase (REICHEN, 1988). Várias técnicas para o desenvolvimento de colestase extra-hepática são descritas, sobretudo em ratos, baseada na obstrução aguda e completa do colédoco (CAMERON & OAKLEY, 1932).

Este modelo experimental de colestase resulta em prejuízo funcional da captação hepatocelular, da excreção canalicular e do transporte de sais biliares e de vários outros ânions orgânicos (BOLDER et al., 1997; TRAUNER et al., 1997). Além disso, ocorre proliferação ductal em intensidade muito maior do que aquela vista em humanos, fibrose (principalmente em torno dos ductus biliares proliferados), infiltrado inflamatório e formação de cirrose septal parcial, disfunção mitocondrial, interrupção das estruturas de junção firme e redistribuição das proteínas de membrana (BARR & HUBBARD, 1993).

1.9 EXPOSIÇÃO DO PROBLEMA

Como a colestase promove alterações nutricionais como má absorção de vitaminas lipossolúveis e alterações no metabolismo dos lipídeos, propomos que a administração de uma vitamina hidrossolúvel, cuja absorção é independente da presença ou não de bile no intestino e que tenha ação antioxidante como o ácido fólico traga benefícios atenuando as conseqüências sobre o crescimento e protegendo o fígado das lesões hepáticas causadas pela colestase.

2.0 OBJETIVO

Testar as seguintes hipóteses:

Primeira hipótese – A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as conseqüências sobre o crescimento decorrentes da colestase.

Segunda hipótese - A suplementação da dieta com ácido fólico influi sobre o aproveitamento nutricional prejudicado na colestase.

Terceira hipótese - A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as lesões hepáticas decorrentes da colestase.

3.0 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO

3.1.1 VARIÁVEIS

Para testar essas hipóteses foram consideradas as seguintes variáveis:

3.1.1.1 1ª HIPÓTESE: A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as conseqüências sobre o crescimento decorrentes da colestase.

Variáveis independentes:

- Presença ou não de colestase através de ligadura do colédoco.
- Administração de quantidades diferentes de ácido fólico pelo método de gavagem.

Variáveis dependentes:

- Peso do animal;
- Peso final do animal;
- Quantidade de ração ingerida por cada animal;
- Velocidade de crescimento aos 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45 e 49 dias de vida;
- Aceleração do crescimento aos 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45 e 49 dias de vida;
- Constante de variação da aceleração.

3.1.1.2 2ª HIPÓTESE: A suplementação da dieta com ácido fólico influi sobre o aproveitamento nutricional prejudicado na colestase.

Variáveis independentes:

- Presença ou não de colestase através de ligadura do colédoco.
- Administração de diferentes concentrações de ácido fólico pelo método de gavagem.

Variáveis dependentes:

- Peso fresco, teor e conteúdo de água e de gordura da carcaça;
- Conteúdo de nitrogênio (N₂) da carcaça;
- Peso fresco, teor e conteúdo de água e de gordura dos órgãos (coração, estômago, músculo, rim, intestino delgado e baço).
- Aproveitamento da dieta;
- Balanço nitrogenado;
- Balanço, absorção e aproveitamento de gordura;
- Dosagem de vitamina A e de vitamina E;
- Dosagem sérica de proteínas totais, albumina, triglicérides, colesterol total e HDL colesterol.

3.1.1.3 3ª HIPÓTESE: A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as lesões hepáticas decorrentes da colestase.

Variáveis independentes:

- Presença ou não de colestase através de ligadura do colédoco.

- Administração de quantidades diferentes de ácido fólico pelo método de gavagem.

Variáveis dependentes:

- Peso fresco, teor e conteúdo de água e de gordura do fígado
- Dosagem da atividade sérica da AST (Aspartato Aminotransferase);
- Dosagem da atividade sérica da ALT (Alanina Aminotransferase);
- Dosagem da atividade sérica da γ GT (γ -glutamilttransferase);
- Teste do tempo de sono pós pentobarbital;
- Análise histológica de cortes do fígado (degeneração hidrópica, esteatose, necrose, mitose, proliferação ductal, fibrose, inflamação e apoptose).

3.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS:

Foram utilizados 40 ratos machos da raça Wistar, distribuídos entre os quatro grupos experimentais (N=10).

		CIRURGIA	
		L	S
SUPLEMENTAÇÃO OU NÃO DE ÁCIDO FÓLICO	N	LN	SN
	D	LD	SD

3.2.1 DESCRIÇÃO DOS GRUPOS:

Grupo LN: Ligadura e ressecção do ducto biliar no 21º dia de vida com administração diária de 0,2mg de ácido fólico/grama de peso do animal (quantidade correspondente à necessidade diária Normal) através de gavagem.

Grupo LD: Ligadura e ressecção do ducto biliar no 21º dia de vida com administração diária de 0,4mg de ácido fólico/grama de peso do animal (quantidade correspondente ao Dobro da necessidade diária) através de gavagem.

Grupo SN: Operação Simulada no 21º dia de vida com administração diária de 0,2mg de ácido fólico/grama de peso do animal (quantidade correspondente à necessidade diária Normal) através de gavagem.

Grupo SD: Operação Simulada no 21º dia de vida com administração diária de 0,4mg de ácido fólico/grama de peso do animal (quantidade correspondente ao Dobro da necessidade diária) através de gavagem.

3.3 COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO UTILIZADA NO EXPERIMENTO

Para o preparo da ração foram utilizados: caseína – 18%, salina – 4%, celulose – 4%, Vitamina – 1%, Benzoato – 1%, Óleo – 8%, Açúcar – 10% e Maisena (q.s.p.). Todos foram armazenados em lugar seco e fresco, ao abrigo da luz.

3.3.1 MISTURA VITAMÍNICA

A mistura vitamínica, relacionada no quadro 2, utilizada na preparação da ração foi elaborada por laboratório de manipulação especializado.

Quadro 2: Mistura vitamínica presente na composição da ração.

Vitamina	Quantidade em 1.000g
Tiamina (vit. B1)	0.50g
Piridoxina (vit. B6)	0.50g
Riboflavina (vit. B2)	0.003g
Cianocobalamina (vit. B12)	3mg
Pantotenato de cálcio	2.0g
Colina	200.0g
Retinol (vit. A)	0.15g
Ergocalciferol (vit. D)	0.125mg
Menadiona (vit. K)	5.0g
Tocoferol acetato (vit. E)	5.0g
Ácido paraminobenzóico - PABA	10.0g
Niacina (ácido nicotínico)	5.0g
Ácido fólico	0.00g
Inositol	100.0g
Biotina	0.03g
Sacarose	574.192g

(LAJOLO *et al.*, 1969)

3.3.2 SOLUÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO

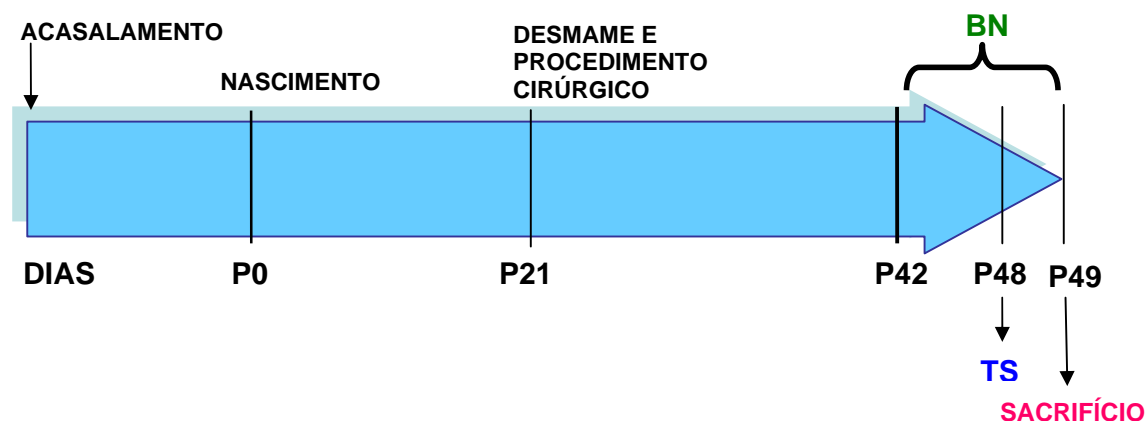
Foram manipulados, em farmácia especializada, dois frascos de solução de ácido fólico – uma contendo 400mg de ácido fólico/100mL de solução aquosa e a outra contendo 800mg de ácido fólico/ 100mL de solução aquosa. As soluções foram armazenadas em frascos âmbar e refrigeradas. Antes da administração, pelo processo de gavagem, os frascos foram agitados para completa homogeneização.

De cada solução foram administrados 0,005 mL/grama de peso do animal, ou seja, 0,2mg de ácido fólico/grama de peso animal (concentração normal diária recomendada) da solução de 40mg de ácido fólico e 0,4mg de ácido fólico/grama de peso animal (dobro da concentração anterior) da solução de 80mg de ácido fólico.

3.4 EXECUÇÃO DO EXPERIMENTO

Todos os cuidados com manutenção dos animais, procedimento anestésico, cirurgia e sacrifício foram executados segundo recomendações contidas no guia do Canadian Council of Animal Care (CCAC, 1984) e no Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NATIONAL RESEARCH COUNCIL – USA, 1996).

Representação do cronograma experimental em dias de crescimento:



3.4.1 ACASALAMENTO E DIAGNÓSTICO DE PREENHEZ

As fêmeas nulíparas, com 180 a 220g, fornecidas pelo Biotério Central do Campus de Botucatu – UNESP, foram acasaladas no biotério do Laboratório Experimental da Pediatria. Para o acasalamento, as ratas foram distribuídas duas a duas em gaiolas de polietileno e ao final da tarde foi colocado um rato macho em

cada gaiola. Os animais permaneceram juntos durante toda a noite. Na manhã seguinte, os machos foram separados das fêmeas e então realizada a coleta do material vaginal das mesmas. Os fatores indicativos de prenhez foram a presença de espermatozoides e o diagnóstico da fase estro do ciclo estral. Assim, este dia foi considerado como o dia zero da gestação.

3.4.2 CUIDADOS E MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS

Todos os animais, desde o nascimento até a ligadura ou operação simulada, P21, foram amamentados pela própria mãe em grupos de 6 sem terem acesso à dieta fornecida para a mãe.

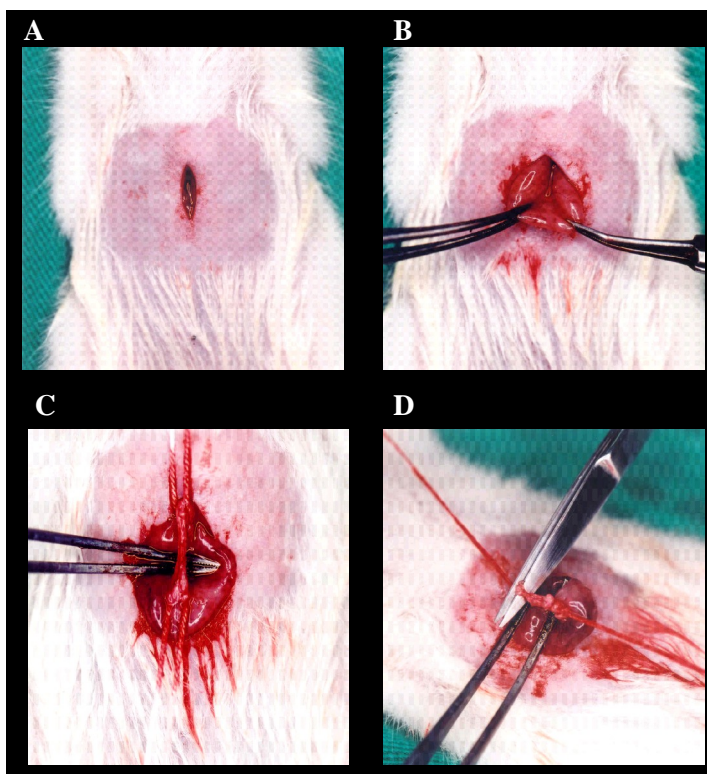
Os animais foram mantidos em condições controladas de temperatura (mantida entre 22°C a 23°C) e luminosidade (a luz ambiente varia em ciclos de claro/escuro de 12 horas). No P21 (idade do desmame), os animais foram submetidos a ligadura e ressecção do colédoco. Depois do procedimento eles foram mantidos no Biotério do Laboratório Experimental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, em gaiolas individuais, tendo acesso a ração padrão 18% isenta de ácido fólico e água.

3.5 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

3.5.1 LIGADURA E RESSECÇÃO DO COLÉDOCO

A ligadura do colédoco foi realizada, segundo a técnica descrita por Cameron e Oakley (1932) com algumas modificações. Primeiramente os animais foram anestesiados por injeção intraperitoneal com solução de pentobarbital a 3% na dose

de 0,0017mL do anestésico/grama do peso animal e acomodados em decúbito dorsal horizontal na mesa cirúrgica. Em seguida foram realizados:

**A)**

- ✓ Tricotomia da parede abdominal anterior;
- ✓ Incisão da pele na linha mediana;
- ✓ Exposição das camadas musculares e da linha alba;
- ✓ Incisão da linha alba do mesmo tamanho da abertura da pele;
- ✓ Abertura do peritônio com tesoura e exposição dos órgãos abdominais.

B)

- ✓ Exposição do duodeno e identificação do colédoco.

C)

- ✓ Exposição do colédoco com abaixamento do duodeno;

- ✓ Dissecção do colédoco desde abaixo da entrada do último ducto lombar até a sua porção distal, próximo ao duodeno.
- ✓ Dupla ligadura do colédoco, colocadas as ligaduras o mais proximal e o mais distal possível.

D)

- ✓ Ressecção da porção do colédoco entre as duas ligaduras;
- ✓ Fechamento da parede abdominal com sutura contínua.

3.5.2 OPERAÇÃO SIMULADA

A operação simulada seguiu exatamente a mesma metodologia descrita anteriormente, com exceção da ligadura e ressecção do colédoco.

O ducto biliar foi dissecado desde abaixo da entrada do último ducto lombar até a sua porção distal, próxima ao duodeno, seguida por passagem dos fios correspondente à dupla ligadura sem, no entanto, amarrar. O fio foi retirado mantendo o ducto biliar intacto. Em seguida a parede abdominal foi fechada com sutura contínua.

3.6 OBSERVAÇÕES E MEDIDAS REALIZADAS APÓS A OPERAÇÃO

Os animais foram pesados diariamente na balança semi-analítica Mettler Toledo (modelo PB 3002, peso máximo = 3,100 g, peso mínimo = 0,5 g, sensibilidade de 0,1 g).

Na última semana de experimento, P42 ao P49, os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais com controle de excreção de urina e fezes, sob

as mesmas condições ambientais. O material excretado foi coletado diariamente e mantido sob refrigeração até serem feitas as dosagens de nitrogênio.

Todos os animais com 48 dias de vida foram submetidos ao teste do tempo de sono com pentobarbital na proporção de 0,013mL do anestésico por grama de peso do animal, injetado intraperitonealmente. Foram anotadas a hora da injeção, a hora em que o animal dormiu (decúbito dorsal) e seu despertar completo (em pé).

3.7 TÉCNICA UTILIZADA NO SACRIFÍCIO

Todos os animais foram sacrificados no P49 (28 dias após a cirurgia). Foram anestesiados por injeção intraperitoneal de pentobarbital e após a incisão abdominal foram sacrificados por exsanguinação através de punção cardíaca.

3.7.1 COLETA DOS ÓRGÃOS E SANGUE

Após o sacrifício, os órgãos (cérebro, fígado, baço, ceco e músculo) e a carcaça foram pesados para posterior cálculo do conteúdo de água e gordura. Foi determinado também o conteúdo de nitrogênio total da carcaça, pelo mesmo método utilizado para a dosagem de nitrogênio das fezes (ver item 3.8.1). Após a pesagem, foi retirado um fragmento longitudinal do lobo esquerdo do fígado, colocado em formol a 10% (v/v) e processado no Laboratório do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Após a retirada do fragmento, o órgão foi processado de maneira igual aos demais.

O sangue coletado foi centrifugado para a obtenção do soro, armazenado em tubos e encaminhado para o laboratório de bioquímica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. O sangue para a dosagem de vitamina A e vitamina E foi coletado e separado na ausência de luz.

3.8 ESTUDO APÓS O SACRIFÍCIO

3.8.1 MÉTODOS GRAVIMÉTRICOS

3.8.1.1 PESO FRESCO DOS ÓRGÃOS E DA CARÇAÇA

Após o sacrifício os órgãos coletados foram pesados dentro de sacos individuais feitos de papel filtro previamente pesados, na balança analítica Mettler (modelo H35; peso máximo = 160g). As carcaças foram pesadas em balança semi-analítica mencionada anteriormente (item 3.6). Os pesos foram expressos em gramas.

3.8.1.2 PESO SECO DOS ÓRGÃOS E DA CARÇAÇA

Após determinação do peso fresco, os órgãos e a carcaça foram desidratados em estufa a 100°C por 72 horas e, ao fim deste processo, foram pesados novamente na mesma balança. Com a diferença do peso seco e do peso fresco, calculou-se em grama/100g de peso fresco, o teor de água e, também, o conteúdo de água em gramas de água/ 100g do peso animal.

Então:

$$\text{Teor de água} = \frac{(\text{Peso Fresco} - \text{Peso Seco})}{\text{Peso fresco}} 100$$

$$\text{Conteúdo de água} = \frac{(\text{Teor de Água} \cdot \text{Peso Fresco})}{\text{Peso do animal}}$$

3.8.1.3 PESO SECO SEM GORDURA DOS ÓRGÃOS E DA CARÇAÇA

Após a secagem, as carcaças foram embrulhadas em papel de filtro e, juntamente com os órgãos, colocadas no aparelho de Soxhlet onde a gordura foi extraída por éter etílico por um período de 12 horas. Passado este período, as peças foram deixadas em ar ambiente por 24 horas para evaporação do éter etílico e secadas em estufa a 100°C por 12, antes de serem novamente pesadas. Com a diferença do peso seco e do peso seco sem gordura calculou-se, em grama/100g de peso fresco, o teor de gordura da carcaça e o conteúdo de gordura em gramas de gordura/100g do peso animal.

Então:

$$\text{Teor de gordura} = \frac{(\text{Peso Seco} - \text{Peso Seco Sem Gordura})}{\text{Peso Fresco}} \cdot 100$$

$$\text{Conteúdo de gordura} = \frac{(\text{Teor de Gordura} \cdot \text{Peso Fresco})}{\text{Peso do animal}}$$

3.8.2 APROVEITAMENTO DA DIETA

A quantidade de ração ingerida (gramas) foi determinada diariamente pela diferença entre o peso da ração fornecida (g) e o peso dos restos da ração (g) utilizando balança de torsão Nagema graduada em 0,1g. O aproveitamento da dieta foi calculado levando-se em consideração o ganho de peso do animal durante o experimento (P21 ao P49) e as calorias da ração, expresso em gramas de peso/calorias da dieta.

Então:

$$\text{Aproveitamento da dieta} = \frac{\text{Ganho de Peso}}{\text{Ingestão}}$$

3.8.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Os exames bioquímicos foram determinados no Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina de Botucatu. Todos foram realizados no aparelho Technicon, modelo RAXT.

As dosagens de colesterol, albumina, triglicérides e proteínas totais foram determinadas por método enzimático colorimétrico expressos em g/dL. O AST, ALT e GGT foram determinados por método de absorção de raios ultra violeta (UV) otimizado e expressos em UI (unidade internacional) e na dosagem do HDL colesterol utilizou-se a técnica de determinação homogênea direta.

3.8.4 DOSAGEM DE VITAMINA A E VITAMINA E

As dosagens de vitamina A e vitamina E foram realizadas por cromatografia líquida de alta resolução (*high pressure liquid chromatography* - HPLC). A bomba de injeção utilizada foi da marca Varian modelo 9012 e detector UV modelo Varian 9050. Foi utilizado a curva C18 para HPLC da marca Varian especialmente designada para a separação de vitaminas. O método de dosagem foi o mesmo descrito por Arnaud et al. (1991), como a seguir:

Volumes de 200 μ L de soro de cada animal foram misturados com 200 μ L de etanol e homogeneizado por 5 segundos. As vitaminas foram extraídas com 500 μ L de hexano, seguida de homogeneização de 2 minutos e centrifugação por 5 minutos. Em seguida, um volume de 250 μ L do sobrenadante foi retirado e vaporado em fluxo

contínuo de nitrogênio. No momento da dosagem, as amostras foram reconstituídas em 200 μ L de fase móvel e depois injetadas no HPLC. Para avaliarmos a recuperação de vitamina A e da vitamina E foram adicionados à amostra de soro 12,2 μ M de palmitato e 75 μ M de acetato de tocoferol (Fluka) como padrões internos de vitamina A e de vitamina E, respectivamente. A recuperação dessas vitaminas foi de 91,75%.

3.8.5 BALANÇO NITROGENADO

O balanço nitrogenado foi calculado subtraindo-se a quantidade ingerida da quantidade eliminada (fezes e urina) na última semana do experimento (P42 a P49).

A quantidade de nitrogênio ingerida foi calculada considerando a percentagem de proteína presente na ração e que 1g de nitrogênio correspondente a 6.25g de proteína. O peso das fezes e o volume de urina foram anotados no final da coleta e as amostras mantidas sob refrigeração até a dosagem de nitrogênio.

$$\text{Balanço Nitrogenado} = \text{ingestão} - \text{fezes} - \text{urina}$$

Para a dosagem de nitrogênio das fezes, foram seguidos os seguintes passos:

- 1- determinação do peso fresco em balança de torção Nagema graduada em 0.1g;
- 2- desidratação em estufa a 100°C por 48 horas;
- 3- determinação do peso seco na mesma balança;
- 4- o conteúdo desidratado foi triturado para realização da dosagem de nitrogênio.

As dosagens de nitrogênio nas fezes e na urina foram realizadas segundo o método micro-Kjeldahl (Association of Official and Agricultural Chemists: Official Methods of Analysis, 8th ed. Washington, D.C., 1965).

3.8.6 MÉTODOS HISTOLÓGICOS

Os fragmentos foram fixados, incluídos em parafina, cortados, fixados em lâminas para microscopia e corados com hematoxilina/eosina (HE) e Masson.

As lâminas de todos os grupos foram analisadas individualmente, de maneira aleatória sem o conhecimento dos grupos à que pertencia o material observado. Toda a extensão da secção do fígado foi analisada e as seguintes alterações foram mensuradas utilizando o critério de cruces (1+, 2+ ou 3+): degeneração hidrópica, esteatose, proliferação ductal, fibrose e inflamação. As áreas de necrose foram contadas em 10 campos de médio aumento (10x) e as mitoses foram contadas em 20 campos de grande aumento (40x). A cada nova lâmina analisada, a lâmina precedente e procedente era novamente analisada para melhor classificação das alterações. Foram analisadas 40 lâminas correspondentes aos 4 grupos experimentais com 10 animais cada.

3.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os cálculos foram executados utilizando os programas Microsoft Excel[®], Sigma Stat versão 2.0[®].

3.9.1 AJUSTE DO PESO À FUNÇÃO LOGÍSTICA

Os pesos de cada animal do P25 ao P49, de 4 em 4 dias, foram ajustados à função logística pelo método dos quadrados mínimos, tomando como valores

iniciais: $\alpha = 280,6$, $\beta = -5,406$; $\gamma = 0,159$. Assim foram estimados os parâmetros α , β e γ para cada animal de cada grupo. A partir desses parâmetros foi estimado o peso para cada animal durante este período, com intervalo de 4 dias.

Com os valores dos pesos estimados e os parâmetros α e γ estimados, são calculados os valores da primeira derivada da função logística para cada animal de cada grupo, a cada 4 dias segundo a fórmula:

$$\frac{df(x)}{dx} = VC = -\frac{\hat{\gamma}}{\hat{\alpha}} \hat{P} \cdot (\hat{\alpha} - \hat{P})$$

No qual:

$\frac{df(x)}{dx} = VC =$ Primeira derivada da função logística (velocidade de crescimento).

\hat{P} = peso estimado ou extrapolado para cada um dos animais, em cada um dos momentos.

$\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$. e. $\hat{\gamma}$ = Parâmetro da função logística estimados para cada um dos animais, em cada um dos grupos.

Usando os valores estimados dos pesos e os parâmetros α e γ estimados, serão calculados os valores da segunda derivada da função logística para cada animal, de cada grupo, em cada momento segundo a fórmula:

$$\frac{d^2f(x)}{dx^2} = AC = -2\frac{\hat{\gamma}}{\hat{\alpha}} \cdot \hat{P} + \hat{\gamma}$$

No qual:

$\frac{d^2f(x)}{dx^2} = AC =$ Segunda derivada da função logística (Aceleração do crescimento).

Por fim, usando os parâmetros α e γ estimados, serão calculados os valores da terceira derivada da função logística para cada animal segundo a fórmula:

$$\frac{d^3 f(x)}{dx^3} = CVA = -\frac{2\hat{\gamma}}{\hat{\alpha}}$$

No qual:

$$\frac{d^3 f(x)}{dx^3} = CVA = \text{Terceira derivada da função logística (Constante de variação}$$

da aceleração do crescimento).

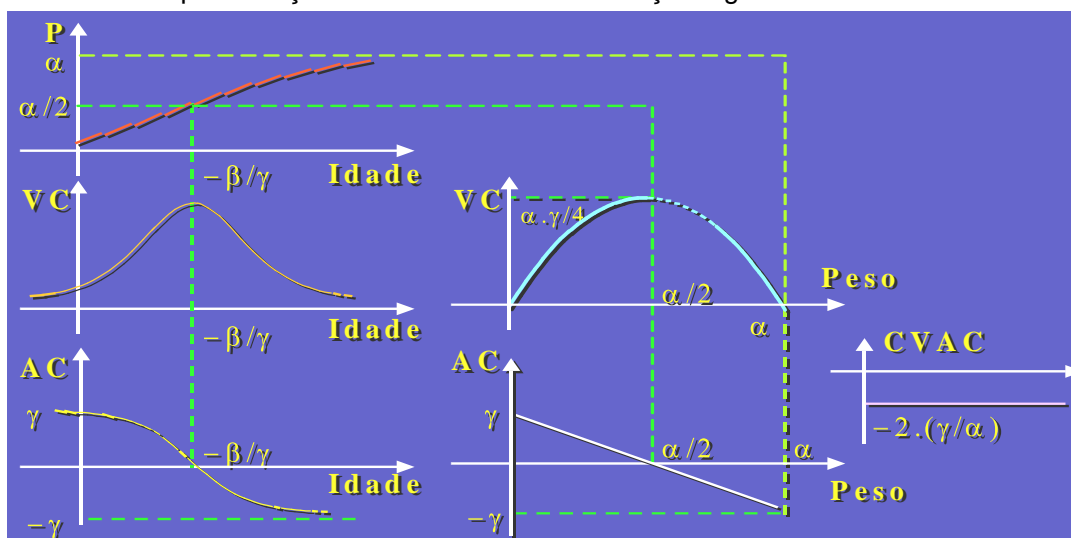
O valor simétrico da CVA exprime a constante de desaceleração do processo (CD), então: $CD = -CV$.

Foi também calculado o ponto de inflexão da curva logística, correspondendo ao momento de maior crescimento dos animais e utilizado para fins de comparação.

Para fins de representação gráfica, a curva logística é ajustada às medidas dos pesos de cada grupo em cada momento e os parâmetros α , β , e γ para cada grupo foram estimados.

Curvas representativas da primeira e da segunda derivadas em função da idade foram ajustadas graficamente por computador aos valores destas derivadas calculados a partir das médias dos pesos observados, de cada grupo em cada momento e dos parâmetros estimados para cada grupo.

Retas representativas da terceira derivada (uma constante) foram ajustadas graficamente aos valores calculados à partir dos parâmetros estimados para cada grupo à partir da média dos pesos observados.

Gráfico 1: Representação das curvas e retas da função logística:**Quadro 3:** Esquematização da representação gráfica acima:

	Idade	Peso	Velocidade de crescimento	Aceleração De crescimento	Constante CVAC
	$-\infty$	0	0	$+\gamma$	
Função da idade	$-\frac{\beta}{\gamma}$	$-\frac{\alpha}{2}$	$\frac{\alpha\gamma}{4}$	0	$\frac{2\gamma}{\alpha}$
	$+\infty$	α	0	$-\gamma$	

3.9.2 MÉTODOS ESTATÍSTICOS DESCRITIVOS

Foram calculados medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (valores extremos, amplitude de variação, desvio padrão e coeficiente de variação) das seguintes variáveis:

- 1) Peso dos animais (gramas), de cada grupo e em cada momento (do P25 ao P49 em intervalos de 4 dias);
- 2) Parâmetro α , β e γ da curva logística (gramas), estimados para cada um dos animais de cada grupo experimental;

- 3) Ponto de inflexão da curva logística (idade da velocidade máxima), estimados para cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 4) Velocidade de crescimento de cada grupo em cada momento (do P25 ao P49 em intervalos de 4 dias);
- 5) Aceleração do crescimento de cada grupo e em cada momento (do P25 ao P49 em intervalos de 4 dias);
- 6) Constante de variação da aceleração do crescimento (do P25 ao P49 em intervalos de 4 dias);
- 7) Quantidade de ração ingerida (g) de todos os animais de cada grupo experimental (do P21 ao P49);
- 8) Peso final dos animais de cada grupo experimental (P49);
- 9) Balanço e absorção de gordura de todos os animais de cada grupo experimental;
- 10) Aproveitamento de gordura e da dieta de cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 11) Balanço de nitrogênio dos animais de todos os grupos experimentais, durante a avaliação metabólica, do P42 ao P49 ;
- 12) Peso fresco (g) da carcaça, coração, fígado, estômago, músculo, intestino delgado, baço e rins de cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 13) Teor de água (%) da carcaça, coração, fígado, estômago, músculo, intestino delgado, baço e rins de cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 14) Conteúdo de água (gramas de água/100g do peso animal) da carcaça, coração, fígado, estômago, músculo, intestino delgado, baço e rins de cada um dos animais de cada grupo experimental;

- 15) Teor de gordura (%) da carcaça, coração, fígado, estômago, músculo, intestino delgado, baço e rins de cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 16) Conteúdo de gordura (gramas de gordura/100g do peso animal) da carcaça, coração, fígado, estômago, músculo, intestino delgado, baço e rins de cada um dos animais de cada grupo experimental;
- 17) Conteúdo de nitrogênio da carcaça (mg) dos animais de todos os grupos experimentais.
- 18) Dosagem sérica de vitamina A e Vitamina E de todos os animais de cada grupo experimental;
- 19) Dosagem sérica do colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, proteínas totais e albumina de todos os animais de cada grupo experimental;
- 20) Dosagem sérica da atividade enzimática do AST, ALT e GGT, de todos os animais de cada grupo experimental;
- 21) Tempo de sono de todos os animais de cada grupo experimental no P48;
- 22) Histologia do fígado (proliferação ductal, degeneração hidrópica, necrose, inflamação, mitose, apoptose, fibrose e esteatose) de todos os animais de cada grupo experimental.

3.9.3 MÉTODOS ESTATÍSTICOS COMPARATIVOS

Os valores das variáveis de cada grupo experimental, foram comparadas entre si utilizando o programa SigmaStat for Windows Version 2.0, Copyright© 1992 – 1995, Jandel Corporation, seguindo as seguintes etapas:

- 1) verificação da normalidade e da igualdade de variâncias das amostras (valores obtidos para cada grupo).

- 2) foi aplicada análise de variância para dois fatores (Two Way ANOVA), sendo: fator 1) presença ou ausência de colestase; fator 2) suplementação ou não com o ácido fólico. Esse teste considera as diferenças associadas a cada fator, independentemente do efeito do outro, bem como a interação dos dois fatores;
- 3) quando houve interação significativa ($p < 0.05$) entre os fatores foi realizada comparação múltipla pelo método do Student-Newman-Keuls (S.N.K.), identificando pares de grupos com diferenças significantes;
- 4) caso a amostra não preencha os critérios do item 1, foram feitas transformações matemáticas nos dados (substituição de cada medida por valor absoluto, potência quadrada, logaritmo neperiano, logaritmo de base 10, recíproca, exponencial, raiz quadrada, arco-seno da raiz quadrada e ordenação em postos). Quando apenas o teste de normalidade não é satisfatório, não foram feitas as transformações matemáticas citadas acima.

4.0 DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAL UTILIZADO

DONALDSON (1924) organizou extensa revisão sobre animais utilizados em determinados modelos com o objetivo de obter um modelo experimental em que a relação entre nutriente e crescimento fosse a mais perfeita possível, e o estudo das características endócrinas de crescimento. Posteriormente DUNN *et al.* (1947) ampliaram esta revisão e discutiram, estudando o crescimento de diferentes linhagens, quais os requerimentos mínimos para um crescimento ótimo. Dentro desta perspectiva aprofundaram-se os estudos de diferentes linhagens de ratos, entre elas, a *Yale*, a *Long-Evans* e a *Wistar*. Desde esta época os ratos, e principalmente os da linhagem *Wistar*, têm ocupado lugar de destaque em experimentos, particularmente estudos nutricionais. Por isso utilizamos a linhagem de rato *Wistar*.

Para a realização do estudo experimental foram utilizados ratos machos da raça *Wistar*.

4.2 IDADE DO DESMAME

Segundo as recomendações do Canadian Council of Animal Care – CCAC (1984), para ratos de laboratório, o desmame dos animais deve ocorrer quando completadas 3 semanas de vida, já que o desmame natural destes animais acontece por volta dos 21 dias de vida e termina próximo aos 31 dias de vida. Logo após o desmame a cirurgia de ligadura e ressecção do colédoco foi realizada.

4.3 GRUPOS CONTROLES

Os grupos controles foram submetidos ao mesmo estresse causado aos grupos que foram submetidos à cirurgia de ligadura e ressecção do colédoco sem, no entanto, sofrerem as conseqüências da doença. Estes grupos receberam o mesmo tratamento oferecido aos grupos com colestase.

4.4 TÉCNICA DA LIGADURA

A técnica seguida para a cirurgia foi a descrita por Cameron & Oakley (1932) produzindo alterações estruturais e funcionais múltiplas semelhantes às encontradas em outras causas de colestase (REICHEN & SIMON, 1994). A simples ligadura sem a ressecção do colédoco resulta em recanalização do colédoco em vários animais (CAMERON & OAKLEY, 1932; CAMERON & RANSAN, 1958).

Outra importante observação se refere à altura da ligadura e ressecção do colédoco. Segundo KOCH-WESER *et al* (1952) a ligadura realizada muito próxima ao duodeno, com ou sem ressecção do colédoco, resulta em alterações bioquímicas e histológicas discretas. Já a ligadura próxima ao hilo hepático provoca distorção da arquitetura hepática, áreas de necrose periportais, infiltração de polimorfonucleares, intensa proliferação ductal e alterações bioquímicas mais intensas.

Neste trabalho, a ligadura do colédoco foi realizada o mais próximo possível do hilo hepático.

4.5 PESOS DOS ANIMAIS

O estudo dos pesos tem sido empregado na avaliação do estado nutricional de animais submetidos à dietas. No modelo experimental aqui estudado

foram utilizado os pesos com intervalos de 4 em 4 dias (P25, P29, P33, P37, P41, P45 e P49) determinando, assim, o peso de cada animal de cada grupo experimental em cada momento. O estudo foi iniciado à partir do 25º dia de vida devido a perda de peso do período anterior ocasionado pelo procedimento cirúrgico.

4.6 PROCEDIMENTOS HISTOLÓGICOS

Foram usados os seguintes critérios para avaliar a intensidade da lesão hepática: 1) proliferação ductal; 2) fibrose; 3) áreas de necrose; 4) inflamação; 5) número de mitoses; 6) degeneração hidrópica e 7) esteatose.

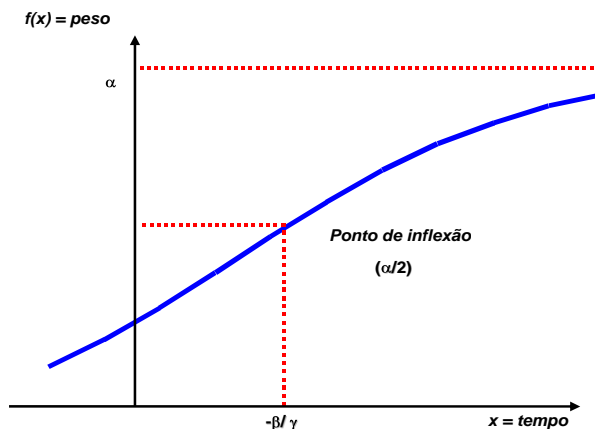
A proliferação ductal é um importante padrão histológico da colestase, mais freqüente dentro do espaço porta. Geralmente ocorre como resposta ao aumento da pressão sobre o sistema biliar e eventualmente em decorrência de estímulos à neoformação ductal a partir de alguma célula totipotente hepática. Acompanha-se, quase sempre, de infiltrado inflamatório, fibrose biliar e desarranjo da arquitetura biliar.

4.7 AJUSTE DO PESO À FUNÇÃO LOGÍSTICA

A curva logística foi indicada para o estudo descritivo do crescimento de populações humanas por VERHULST (1845) e também utilizada por PEARL & REED (1920) para descrever o crescimento da população dos Estados Unidos da América, no período de 1790 a 1910. Ela tem sido bastante empregada na representação de dados empíricos de crescimento de animais e vegetais (CARVALHO, 1996), crescimento da população humana e de aquisição de bens econômicos. Por esta razão a curva logística foi adotada para o estudo do peso dos

ratos com colestase obstrutiva do P25 ao P49, que receberam suplementação ou não de ácido fólico, e comparar com os animais sem colestase que receberam suplementação ou não de ácido fólico.

Gráfico 2: Curva logística



A curva logística é definida pela seguinte função (HOFFMANN & VIEIRA, 1977):

$$f(x) = P = \frac{\alpha}{1 + e^{-(\beta + \gamma \cdot x)}} \quad (1)$$

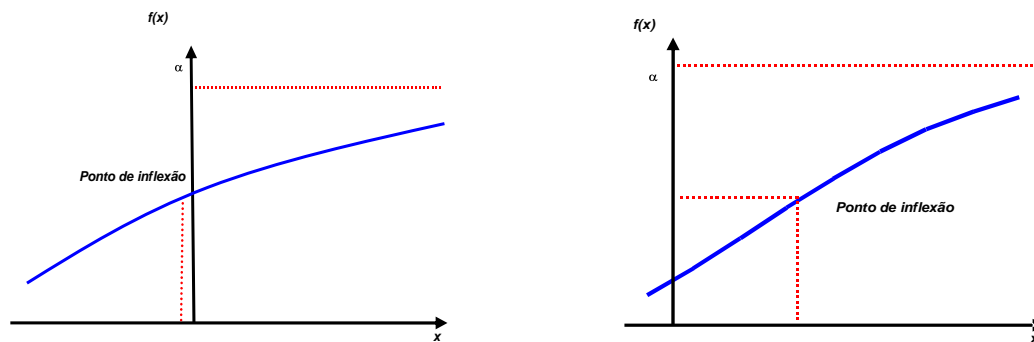
A função $f(x)$ representa o peso em gramas (P), x representa a idade em dias e α , β e γ representam os parâmetros.

O limite da função $f(x)$ quando x tende a $+\infty$ é o parâmetro α , e o seu limite quando x tende a $-\infty$ é zero. A função logística é sempre crescente e está sempre entre duas assíntotas horizontais que são o eixo das abscissas e a reta de ordenada constante e igual a α . Este parâmetro, que representa a distância entre as duas assíntotas, é denominado de “nível de saturação”. Biologicamente, corresponde ao potencial de crescimento de um indivíduo ou de um grupo, dado pelas

características genéticas e pela disposição ambiental podendo ser influenciado por doenças crônicas.

β representa um parâmetro de posição, isto é, se o seu valor é mudado os outros parâmetros continuam fixos, a curva se desloca horizontalmente.

Gráfico 3: Ponto de inflexão da curva logística



O ponto de inflexão localiza no tempo a curva de crescimento em relação ao momento do nascimento que varia com a espécie animal.

O ponto de inflexão da função (1) tem como abscissas $x = -\frac{\beta}{\gamma}$. Portanto, essa abscissa é diretamente proporcional e simétrica a β e inversamente proporcional a γ . Nesse ponto a derivada da função (1) é máxima, ou seja, a velocidade de crescimento atinge, nesse momento, o valor máximo tentando a crescer em seguida.

A primeira derivada de (1) representa a velocidade de crescimento (VC) em função do peso e pode ser expressa por:

$$\frac{df(x)}{dx} = VC = -\frac{\gamma}{\alpha} P \cdot (\alpha - P) \quad (2)$$

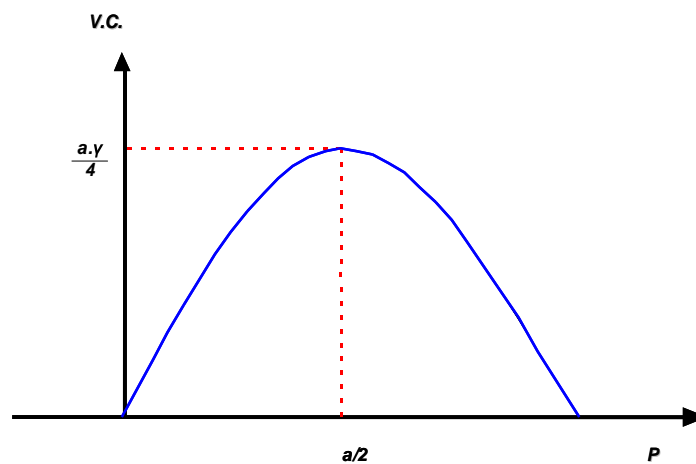
Portanto, o parâmetro γ representa a constante de proporcionalidade entre a VC e o peso em cada momento, e a distância entre o peso neste momento e o limite de crescimento. Está relacionado com a velocidade de crescimento (ou taxa de crescimento) da função.

A diferença entre o peso e o peso máximo atingível (nível de saturação) é dado por $a-P$. Assim a VC é proporcional ao peso atingido e ao peso ainda a ser ganho.

A equação (2) pode ser descrita como uma função de 2ª grau de P (peso), portanto, descrita por uma parábola.

$$VC = -\frac{\gamma}{\alpha}P^2 + \gamma \cdot P \quad (3)$$

Gráfico 4: Curva representativa da velocidade de crescimento



O vértice da parábola corresponde ao ponto de velocidade máxima

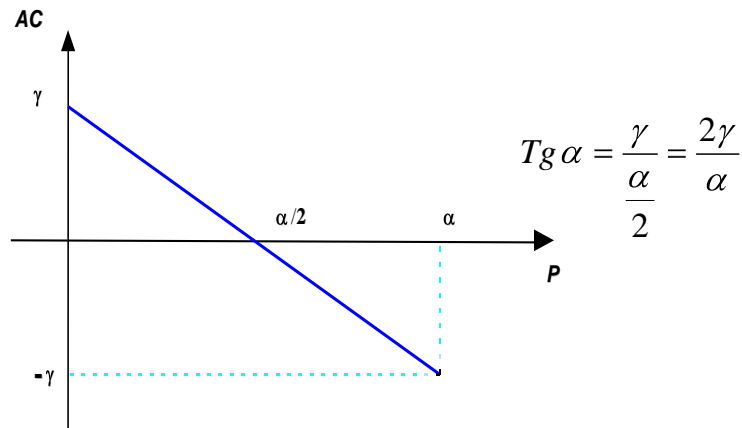
$\left(\frac{\alpha \cdot \gamma}{4} \right)$ ocorre quando P é igual a $\frac{\alpha}{2}$.

A segunda derivada de (1) expressa a aceleração do crescimento (AC), escrita como função de P , é:

$$\frac{d^2 f(x)}{dx^2} = AC = -2 \frac{\gamma}{\alpha} P + \gamma \quad (4)$$

Representa a função de primeiro grau de P e pode ser representada por uma linha reta:

Gráfico 5: Retra representativa da aceleração do crescimento



A aceleração do crescimento é igual ao parâmetro γ quando P vale 0 e $t = -8$. A aceleração do crescimento é igual ao parâmetro $-\gamma$ quando $P=a$ e $t=+8$. Quando

$P = \frac{\alpha}{2}$ (peso quando a velocidade máxima é atingida correspondendo ao ponto de inflexão da curva logística) a AC atinge zero e continua diminuindo até $-\gamma$, cujo valor tende a atingir quando P tende a. Portanto, o parâmetro γ representa o módulo da AC nos extremos da curva logística ou nos pontos em que a parábola, vista acima, corta o eixo das abscissas.

A terceira derivada da equação (1), constante de variação da aceleração do crescimento (CVAC), corresponde à tangente do ângulo formado pela reta do gráfico 4 com o eixo das abscissas.

A VC e a AC variam em função da idade seguindo curvas mais complexas, respectivamente, uma curva semelhante à curva de Gauss e a outra curva é

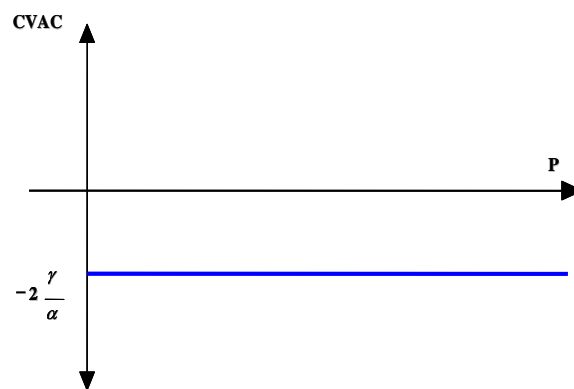
sigmóide tendendo a $+\gamma$ em -8 , a 0 na idade $-\frac{\beta}{\gamma}$ e a $-\gamma$ em $+8$. Ver representação

gráfica das curvas e retas da função logística e quadro 5 (item 3.9).

$$CVAC = -\frac{2\gamma}{\alpha}$$

É representada por uma reta paralela ao eixo dos P cuja ordenada vale $-\frac{2\gamma}{\alpha}$.

Gráfico 6: reta representativa da constante de variação da aceleração do crescimento.



Essa constante é negativa (a aceleração do crescimento sempre decresce) e em valor absoluto é diretamente proporcional ao parâmetro γ e inversamente proporcional ao parâmetro α .

5.0 RESULTADOS

5.1. 1ª HIPÓTESE – A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as conseqüências sobre o crescimento decorrentes da colestase.

Variáveis dependentes estudadas:

- Peso observado para cada animal nos quatro grupos experimentais nos momentos P25, P29, P33, P37, P41, P45 e P49 – Tabelas e figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, respectivamente. Páginas 60 a 66.
- Parâmetros a (alfa), β (beta) e γ (gama) da curva logística nos quatro grupos experimentais – Tabelas e figuras 8, 9 e 10, respectivamente. Páginas 67, 68 e 69.
- Peso estimado pela função logística para cada animal nos quatro grupos experimentais nos momentos P25, P29, P33, P37, P41, P45 e P49 – Tabelas e figuras 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17, respectivamente. Páginas 70 a 76.
- Ponto de inflexão da curva logística para os quatro grupos experimentais – Tabela e figura 18. Vide página 77.
- Peso final de cada animal dos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 19. Página 78.
- Quantidade de ração ingerida de cada animal nos quatro grupos experimentais - Tabela e figura 20. Página 79.
- Velocidade de crescimento (VC) de cada animal nos quatro grupos experimentais nos momentos P25, P29, P33, P37, P41, P45 e P49 – Tabelas e figuras de 21, 22, 23, 24, 25, 26 e 27, respectivamente. Páginas 80 a 86.
- Aceleração do crescimento (AC) de cada animal nos quatro grupos experimentais nos momentos P25, P29, P33, P37, P41, P45 e P49 – Tabelas e figuras 28, 29, 30, 31, 32, 33 e 34, respectivamente. Páginas 87 a 93.
- Constante de variação da aceleração do crescimento (CVAC) de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 35. Página 94.
- Resumo dos resultados estudados obtidos para as variáveis dependentes relacionadas ao crescimento – Tabela R1. Página 95.

Tabela 1: Análise estatística descritiva do **peso observado no P25** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

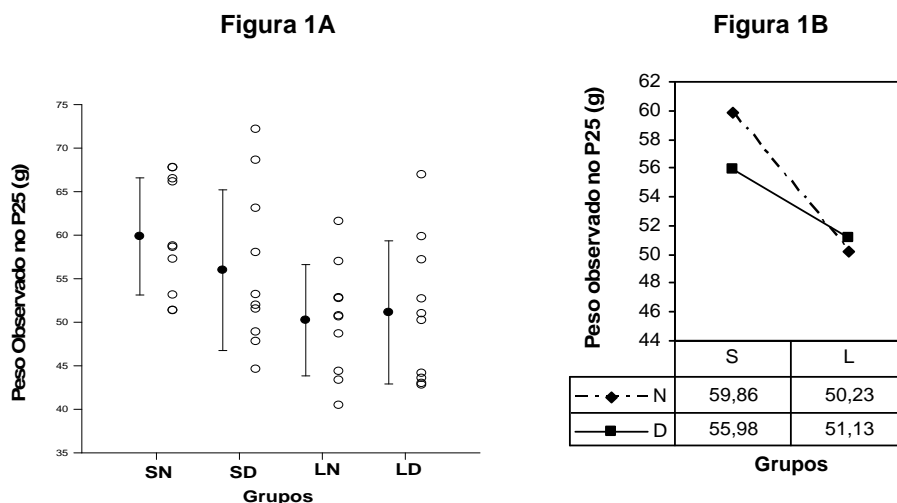
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	59.86	55.98	50.23	51.13
Desvio Padrão (g)	6.728	9.231	6.930	8.218
Coefficiente de Variação (%)	11.24	16.49	13.80	16.07
Amplitude de Variação (g)	16.43	27.56	21.12	24.16
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	67.77 / 51.34	72.16 / 44.6	61.58 / 40.46	66.95 / 42.79
Mediana (g)	58.68	52.57	50.68	50.59
25º Percentil (g)	53.13	48.88	44.36	43.56
75º Percentil (g)	66.48	63.09	52.82	57.17
Distância Interquartil (g)	13.35	14.21	8.46	13.61

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 1: Análise estatística comparativa do **peso observado no P25** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 1A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P25 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 1B: representação das médias do peso observado no P25 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.005$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.546$:. não significativo
 Interação: $p = 0.335$:. não significativo

A colestase associou-se a menor peso observado no P25, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 2: Análise estatística descritiva do **peso observado no P29** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

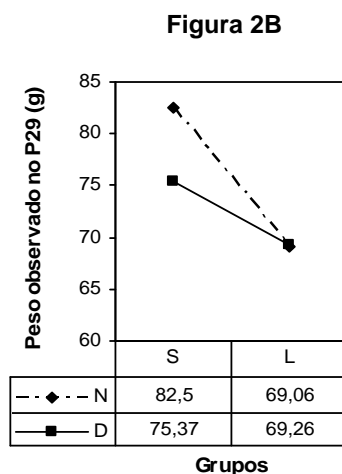
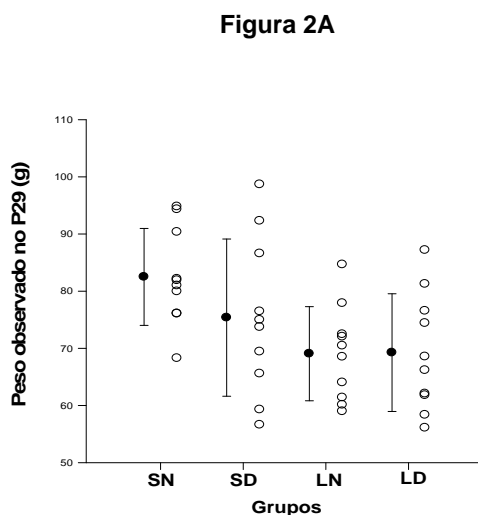
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	82.50	75.37	69.06	69.26
Desvio Padrão (g)	8.478	13.75	8.233	10.30
Coefficiente de Variação (%)	10.28	18.24	11.92	14.87
Amplitude de Variação (g)	26.53	42.06	25.68	31.09
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	94.81 / 68.28	98.69 / 56.63	84.67 / 58.99	87.20 / 56.11
Mediana (g)	81.45	74.35	69.49	67.37
25º Percentil (g)	76.11	65.58	61.40	61.80
75º Percentil (g)	90.36	86.59	72.47	76.56
Distância Interquartil (g)	14.25	21.01	11.07	14.76

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 2: Análise estatística comparativa do **peso observado no P29** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 2A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P29 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 2B: representação das médias do peso observado no P29 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.300.: não significativo
 Interação: p = 0.274.: não significativo

A colestase associou-se a menor peso observado no P29, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 3: Análise estatística descritiva do **peso observado no P33** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

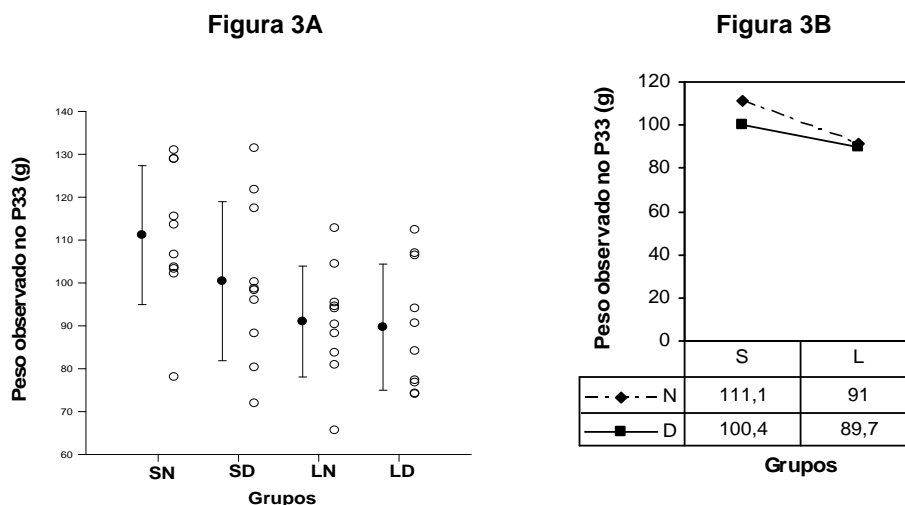
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	111.1	100.4	91.00	89.69
Desvio Padrão (g)	16.20	18.59	12.92	14.70
Coefficiente de Variação (%)	14.58	18.52	14.20	16.39
Amplitude de Variação (g)	52.92	59.48	47.15	38.30
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	131.0 / 78.05	131.4 / 71.93	112.8 / 65.63	112.4 / 74.08
Mediana (g)	110.1	98.46	92.19	87.36
25º Percentil (g)	103.3	88.21	83.71	76.76
75º Percentil (g)	128.9	117.4	95.42	106.4
Distância Interquartil (g)	25.6	29.19	11.71	29.64

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 3: Análise estatística comparativa do **peso observado no P33** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 3A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P33 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 3B: representação das médias do peso observado no P33 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.004$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.234$: não significativo
 Interação: $p = 0.349$: não significativo

A colestase associou-se a menor peso observado no P33, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 4: Análise estatística descritiva do **peso observado no P37** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

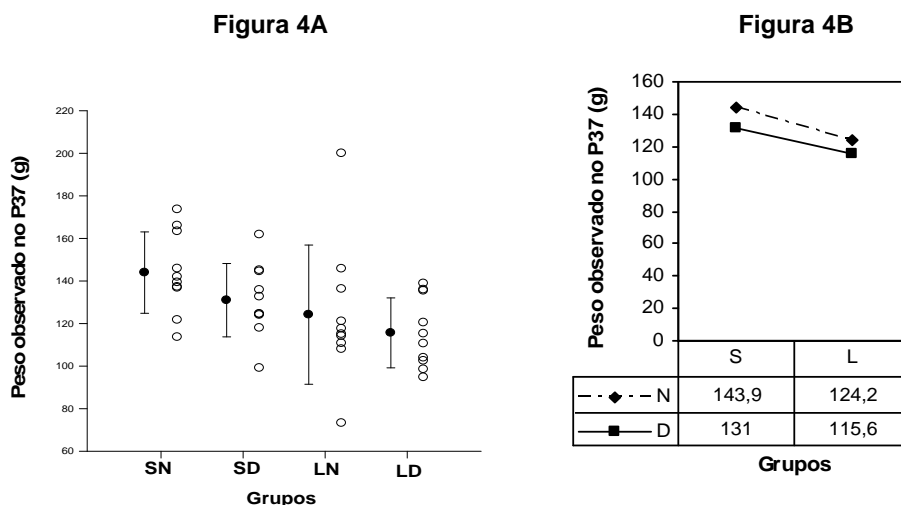
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	143.9	131.0	124.2	115.6
Desvio Padrão (g)	19.11	17.24	32.72	16.43
Coefficiente de Variação (%)	13.28	13.16	26.34	14.21
Amplitude de Variação (g)	60.04	62.68	126.7	44.10
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	173.6 / 113.6	161.8 / 99.13	200.0 / 73.24	138.8 / 94.73
Mediana (g)	140.6	128.6	116.3	112.9
25º Percentil (g)	136.8	124.0	110.7	102.5
75º Percentil (g)	163.3	144.5	136.2	135.4
Distância Interquartil (g)	26.5	20.5	25.5	32.9

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 4: Análise estatística comparativa do **peso observado no P37** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 4A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P37 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 4B: representação das médias do peso observado no P37 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.018$.: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.137$.: não significativo
 Interação: $p = 0.758$:. não significativo

A colestase associou-se a menor peso observado no P37, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 5: Análise estatística descritiva do **peso observado no P41** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

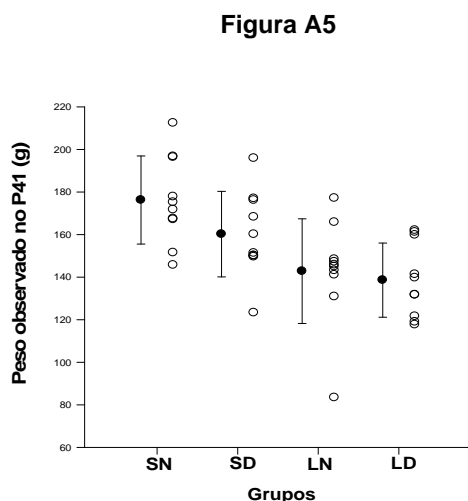
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	176.2	160.2	142.8	138.6
Desvio Padrão (g)	20.71	20.09	24.60	17.42
Coefficiente de Variação (%)	11.75	12.54	17.23	12.57
Amplitude de Variação (g)	66.74	72.61	93.75	44.43
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	212.5 / 145.7	195.9 / 123.3	177.2 / 83.43	162.1 / 117.7
Mediana (g)	173.5	155.8	145.4	135.7
25º Percentil (g)	167.1	150.1	141.1	121.6
75º Percentil (g)	196.4	176.2	148.4	159.8
Distância Interquartil (g)	29.3	26.1	7.3	38.2

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

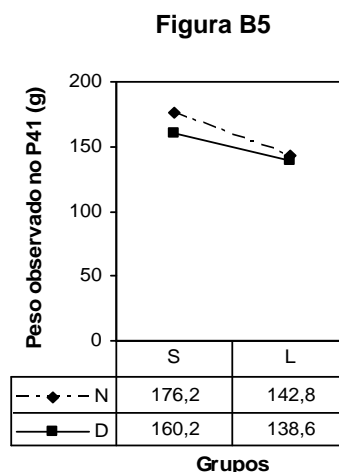
Figura 5: Análise estatística comparativa do **peso observado no P41** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura A5: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P41 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura B5: representação das médias do peso observado no P41 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.134$: não significativo
 Interação: $p = 0.376$: não significativo



A colestase associou-se a menor peso observado no P41, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 6: Análise estatística descritiva do **peso observado no P45** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

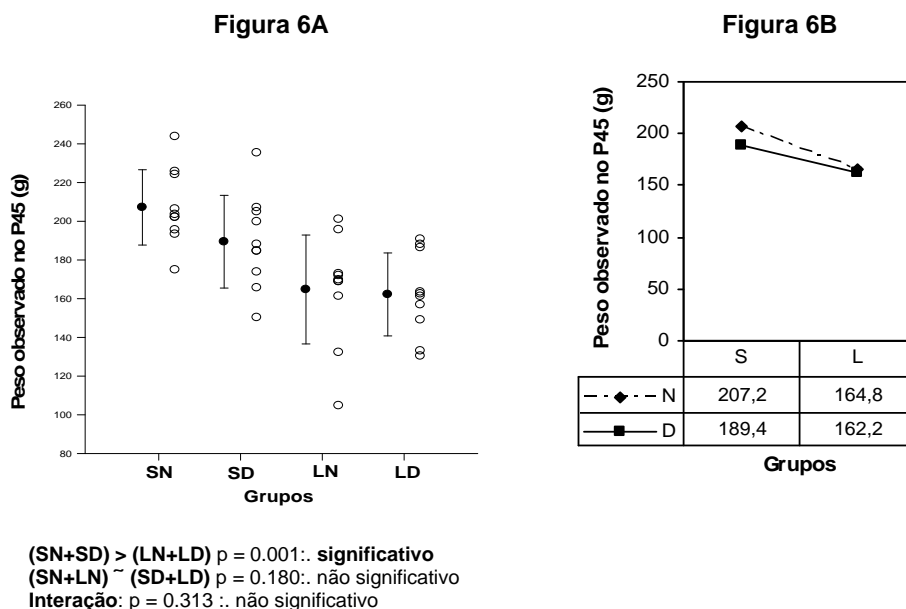
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	207.2	189.4	164.8	162.2
Desvio Padrão (g)	19.46	23.94	28.12	21.42
Coefficiente de Variação (%)	9.392	12.64	17.06	13.21
Amplitude de Variação (g)	68.90	85.07	96.30	60.40
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	243.8 / 174.9	235.4 / 154.3	21.07 / 104.8	190.8 / 130.4
Mediana (g)	202.8	186.4	169.4	161.9
25º Percentil (g)	195.6	173.8	161.3	149.1
75º Percentil (g)	224.2	204.9	172.9	186.4
Distância Interquartil (g)	28.6	31.1	11.6	37.3

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 6: Análise estatística comparativa do **peso observado no P45** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 6A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P45 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 6B: representação das médias do peso observado no P45 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor peso observado no P45, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 7: Análise estatística descritiva do **peso observado no P49** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

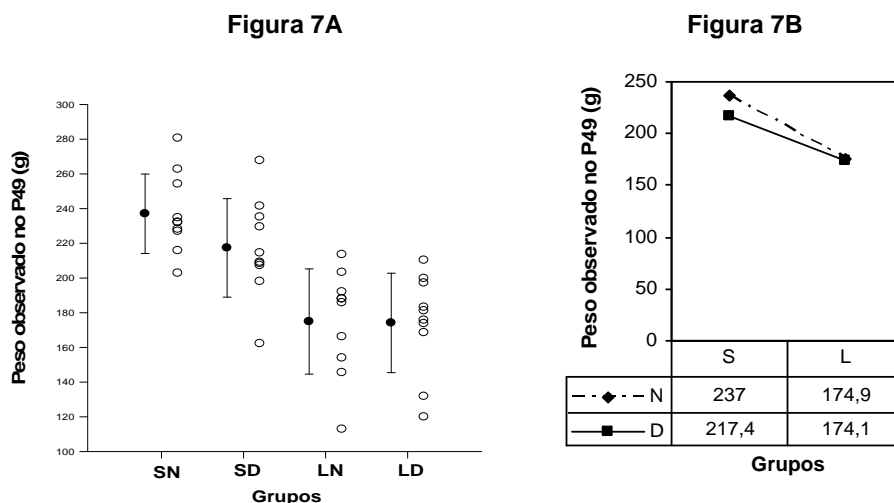
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	237.0	217.4	174.9	174.1
Desvio Padrão (g)	22.89	28.39	30.33	28.64
Coefficiente de Variação (%)	9.658	13.06	17.34	16.45
Amplitude de Variação (g)	77.81	105.5	100.6	90.32
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	280.6 / 202.8	267.7 / 162.2	213.5 / 112.9	210.3 / 220.0
Mediana (g)	232.1	211.8	186.9	178.4
25º Percentil (g)	226.9	207.3	154.0	168.5
75º Percentil (g)	254.2	235.2	192.1	197.2
Distância Interquartil (g)	27.3	27.9	38.1	28.7

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 7: Análise estatística comparativa do **peso observado no P49** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 7A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso observado no P49 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 7B: representação das médias do peso observado no P49 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.250$: **não significativo**
 Interação: $p = 0.288$: **não significativo**

A colestase associou-se a menor peso observado no P49, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 8: Análise estatística descritiva do *parâmetro a estimado pela função logística* (g) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

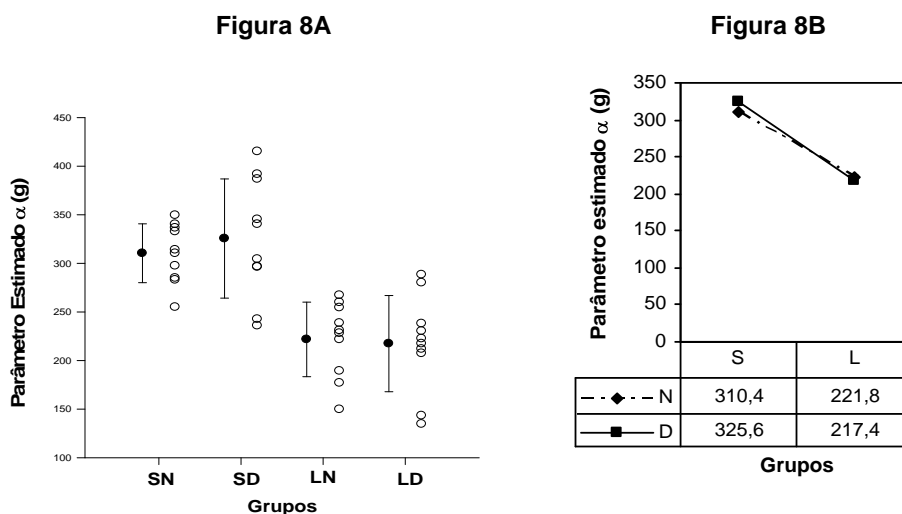
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	310.4	325.6	221.8	217.4
Desvio Padrão (g)	30.29	61.31	38.37	49.49
Coefficiente de Variação (%)	9.758	18.83	17.30	22.76
Amplitude de Variação (g)	94.58	179.3	117.5	153.7
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	349.6 / 255.0	415.2 / 235.9	267.3 / 149.8	288.4 / 134.7
Mediana (g)	312.2	322.4	229.7	220.0
25º Percentil (g)	284.9	296.3	189.3	207.5
75º Percentil (g)	336.6	386.8	254.5	238.1
Distância Interquartil (g)	51.5	90.5	65.2	30.6

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 8: Análise estatística comparativa do *parâmetro a estimado pela função logística* (g) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 8A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do parâmetro a (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 8B: representação das médias do parâmetro a (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.714: não significativo
 Interação: p = 0.511: não significativo

A colestase associou-se a menor parâmetro estimado a, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 9: Análise estatística descritiva do *parâmetro β estimado pela função logística* em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

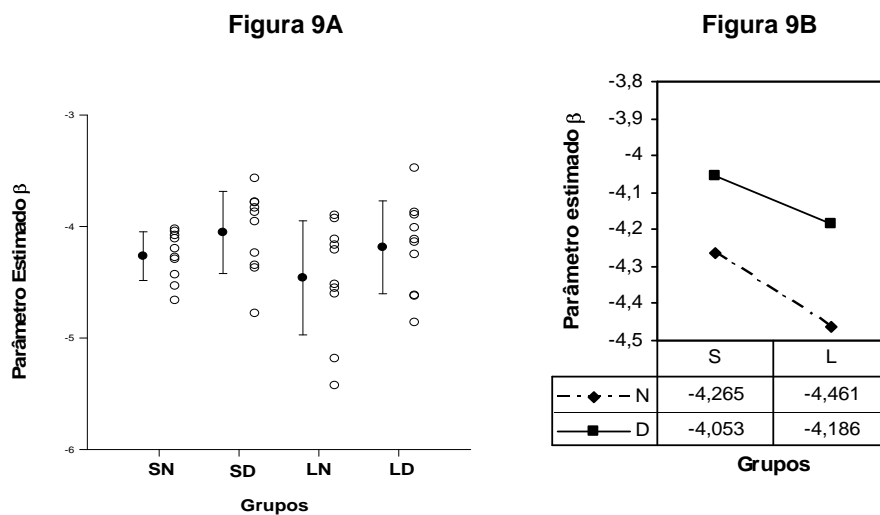
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média	-4.265	-4.053	-4.461	-4.186
Desvio Padrão	0.218	0.368	0.511	0.416
Coefficiente de Variação (%)	-5.111	-9.08	-11.45	-9.938
Amplitude de Variação	0.639	1.211	1.526	1.384
Valor máximo / Valor mínimo	-4.024 / -4.663	-3.568 / -4.479	-3.900 / -5.426	-3.476 / -4.860
Mediana	-4.238	-3.914	-4.364	-4.128
25º percentil	-4.432	-4.348	-4.604	-4.617
75º percentil	-4.080	-3.785	-4.115	-3.895
Distância Interquartil	0.352	0.563	0.489	0.722

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 9: Análise estatística comparativa do *parâmetro β estimado pela função logística* em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 9A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do parâmetro β nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 9B: representação das médias do parâmetro β nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.195$: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.058$: não significativo

Interação: $p = 0.805$: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 10: Análise estatística descritiva do **parâmetro γ estimado pela função logística** (d^{-1}) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

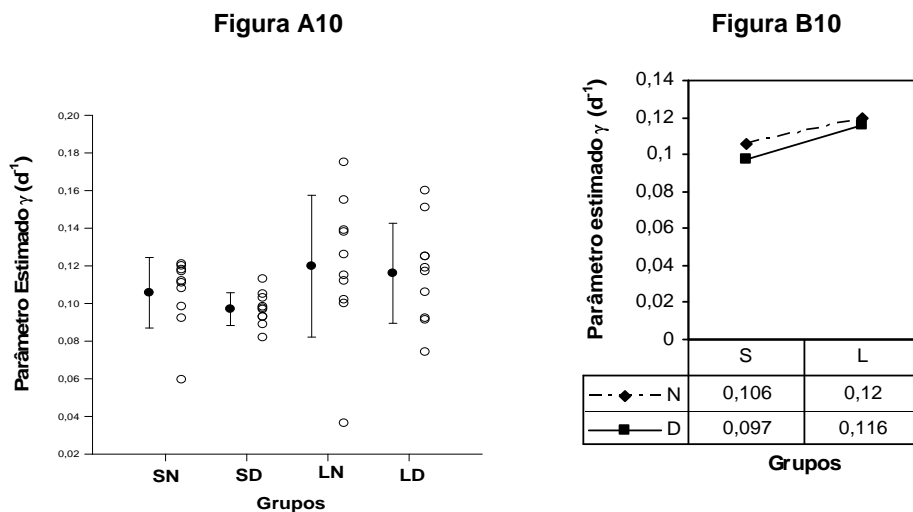
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (d^{-1})	0.106	0.097	0.120	0.116
Desvio Padrão (d^{-1})	0.019	0.009	0.038	0.027
Coefficiente de Variação (%)	17.92	9.278	31.67	23.28
Amplitude de Variação (d^{-1})	0.061	0.031	0.139	0.086
Valor máximo (d^{-1}) / Valor mínimo (d^{-1})	0.121 / 0.059	0.113 / 0.082	0.175 / 0.036	0.160 / 0.074
Mediana (d^{-1})	0.112	0.097	0.121	0.118
25º percentil (d^{-1})	0.098	0.093	0.102	0.092
75º percentil (d^{-1})	0.118	0.103	0.139	0.125
Distância Interquartil (d^{-1})	0.02	0.01	0.037	0.033

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 10: Análise estatística comparativa do **parâmetro γ estimado pela função logística** (d^{-1}) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 10A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do parâmetro estimado γ (d^{-1}) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 10B: representação das médias do parâmetro estimado γ (d^{-1}) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.045$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.441$: **não significativo**
 Interação: $p = 0.760$: **não significativo**

A colestase associou-se a maior parâmetro estimado γ , independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 11: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P25** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

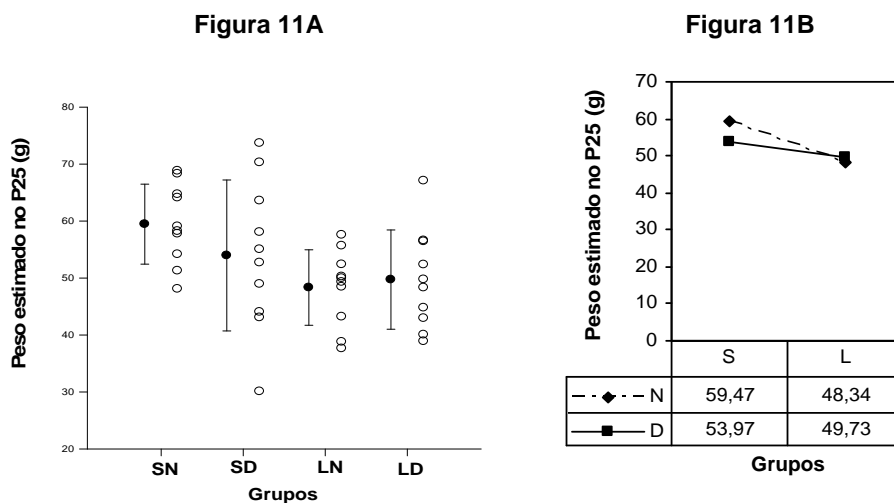
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	59.47	53.97	48.34	49.73
Desvio Padrão (g)	7.018	13.25	6.623	8.714
Coefficiente de Variação (%)	11.80	24.55	13.70	17.52
Amplitude de Variação (g)	20.73	43.58	19.93	28.18
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	68.83 / 48.10	73.70 / 30.12	57.59 / 37.65	67.09 / 38.91
Mediana (g)	58.66	53.89	49.65	49.05
25º Percentil (g)	54.19	44.06	43.22	42.96
75º Percentil (g)	64.72	63.61	52.40	56.44
Distância Interquartil (g)	10.53	19.55	9.18	13.48

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 11: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P25** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 11A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P25 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 11B: representação das médias do peso estimado no P25 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.005$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.546$:. **não significativo**
 Interação: $p = 0.335$:. **não significativo**

A colestase associou-se a menor peso estimado no P25, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 12: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P29** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

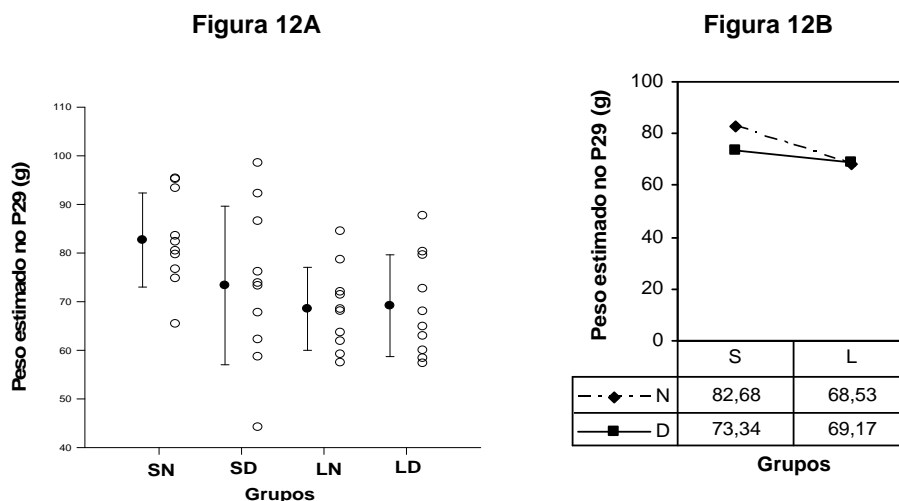
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	82.68	73.34	68.53	69.17
Desvio Padrão (g)	9.672	16.30	8.534	10.47
Coefficiente de Variação (%)	11.70	22.22	12.45	15.14
Amplitude de Variação (g)	29.94	54.33	27.03	30.35
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	95.37 / 65.43	98.52 / 44.19	84.50 / 57.47	87.68 / 57.32
Mediana (g)	81.39	73.54	68.27	66.45
25º Percentil (g)	76.67	62.23	61.88	59.99
75º Percentil (g)	93.34	86.56	72.03	79.58
Distância Interquartil (g)	16.67	24.33	10.15	19.59

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 12: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P29** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 12A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P29 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 12B: representação das médias do peso estimado no P29 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.005$.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.300$.: não significativo
 Interação: $p = 0.274$.: não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P29, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 13: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P33** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

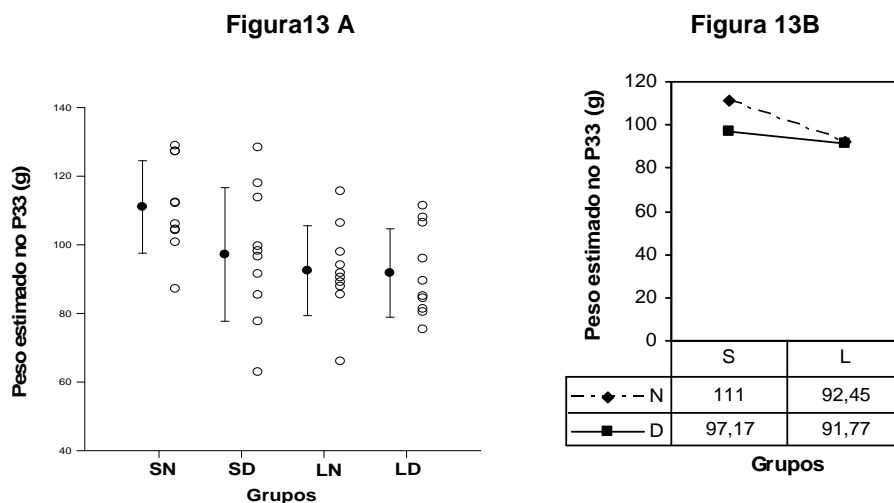
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	111.0	97.17	92.45	91.77
Desvio Padrão (g)	13.48	19.47	13.10	12.88
Coefficiente de Variação (%)	12.14	20.04	14.17	14.03
Amplitude de Variação (g)	41.74	65.45	49.59	36.06
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	128.9 / 87.14	128.3 / 62.90	115.6 / 66.02	111.4 / 75.34
Mediana (g)	109.1	97.35	91.09	87.27
25º Percentil (g)	104.2	85.37	87.83	81.32
75º Percentil (g)	127.2	113.7	97.90	106.4
Distância Interquartil (g)	23.0	28.33	10.07	25.08

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 13: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P33** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 13A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P33 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 13B: representação das médias do peso estimado no P33 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.004: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.234: não significativo
 Interação: p = 0.349 :. não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P33, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 14: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P37** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49^a dia de vida.

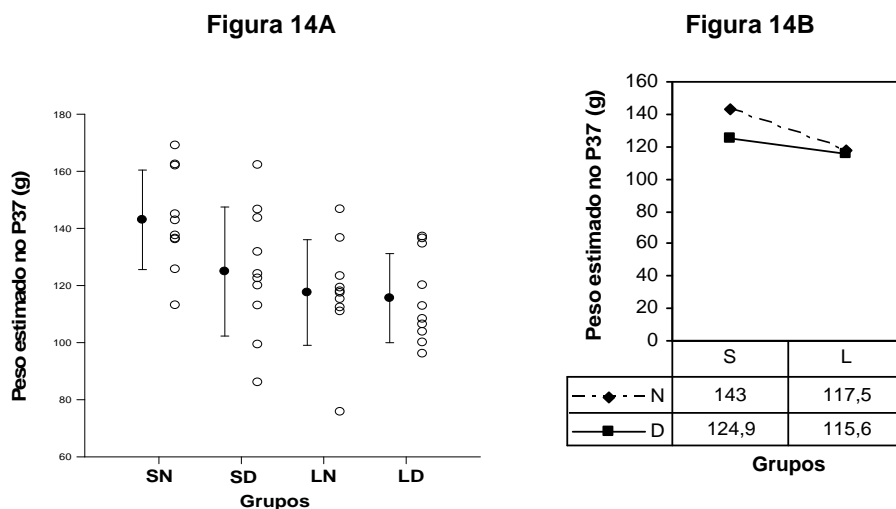
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	143.0	124.9	117.5	115.6
Desvio Padrão (g)	17.43	22.59	18.48	15.59
Coefficiente de Variação (%)	12.19	18.09	15.73	13.49
Amplitude de Variação (g)	55.95	76.11	70.96	41.05
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	169.0 / 113.1	162.2 / 86.08	146.7 / 75.75	137.1 / 96.11
Mediana (g)	140.2	123.3	117.7	110.5
25º Percentil (g)	136.1	113.0	112.3	103.8
75º Percentil (g)	162.0	143.6	123.3	134.6
Distância Interquartil (g)	25.9	30.6	11.0	30.8

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 14: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P37** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49^o dia de vida.

Figura 14A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P37 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 14B: representação das médias do peso estimado no P37 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.018: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.137: não significativo
 Interação: p = 0.758: não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P37, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 15: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P41** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

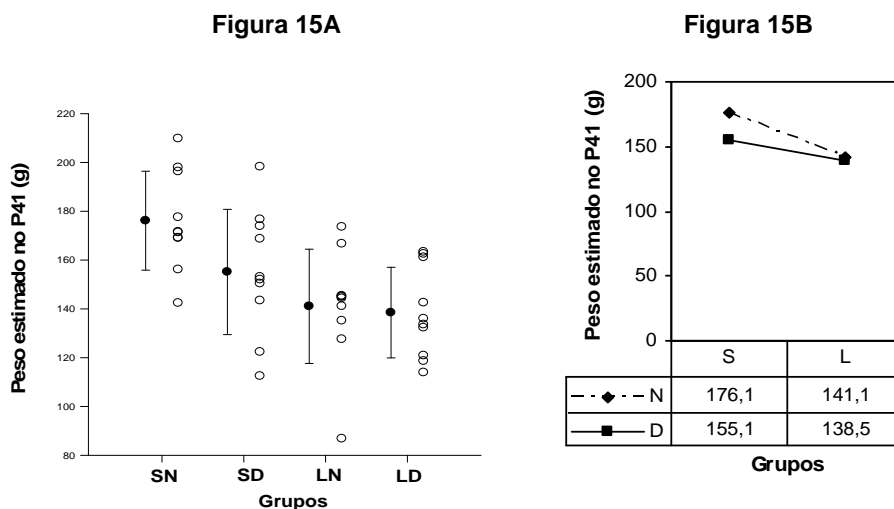
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	176.1	155.1	141.1	138.5
Desvio Padrão (g)	20.27	25.67	23.41	18.57
Coefficiente de Variação (%)	11.51	16.55	16.59	13.41
Amplitude de Variação (g)	67.39	85.78	86.78	49.43
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	209.8 / 142.4	198.2 / 112.5	173.6 / 86.82	163.4 / 113.9
Mediana (g)	171.4	152.5	144.6	134.8
25º Percentil (g)	169.0	143.4	135.1	120.9
75º Percentil (g)	196.3	173.9	145.4	161.1
Distância Interquartil (g)	27.3	30.5	10.3	40.2

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 15: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P41** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 15A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P41 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 15B: representação das médias do peso estimado no P41 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.134$: não significativo
 Interação: $p = 0.376$: não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P41, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 16: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P45** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

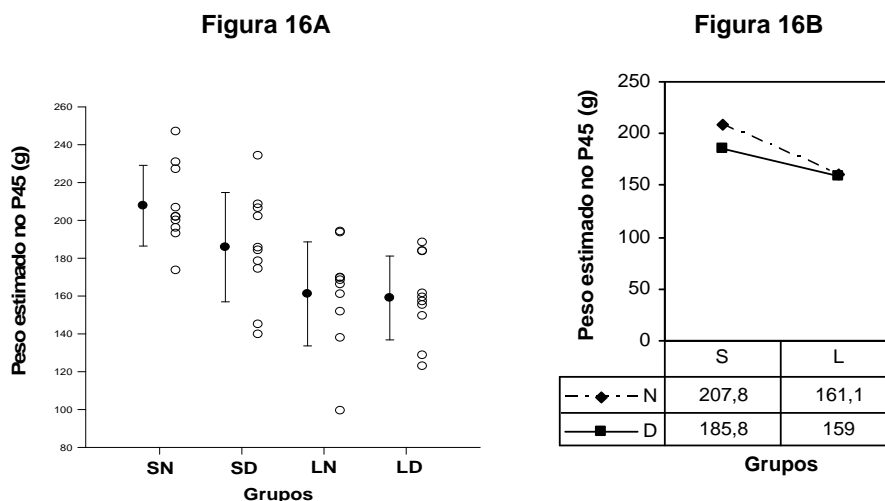
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	207.8	185.8	161.1	159.0
Desvio Padrão (g)	21.32	28.89	27.49	22.15
Coefficiente de Variação (%)	10.26	15.55	17.06	13.93
Amplitude de Variação (g)	73.43	94.43	94.71	65.44
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	247.0 / 173.5	234.2 / 139.7	194.1 / 99.37	188.3 / 122.9
Mediana (g)	201.9	184.9	167.2	158.2
25º Percentil (g)	196.0	174.3	151.7	149.5
75º Percentil (g)	227.0	206.4	169.8	183.6
Distância Interquartil (g)	31.0	32.1	18.1	34.1

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 16: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P45** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 16A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P45 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 16B: representação das médias do peso estimado no P45 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.180$: não significativo
 Interação: $p = 0.313$: não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P45, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 17: Análise estatística descritiva do **peso estimado pela função logística no P49** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

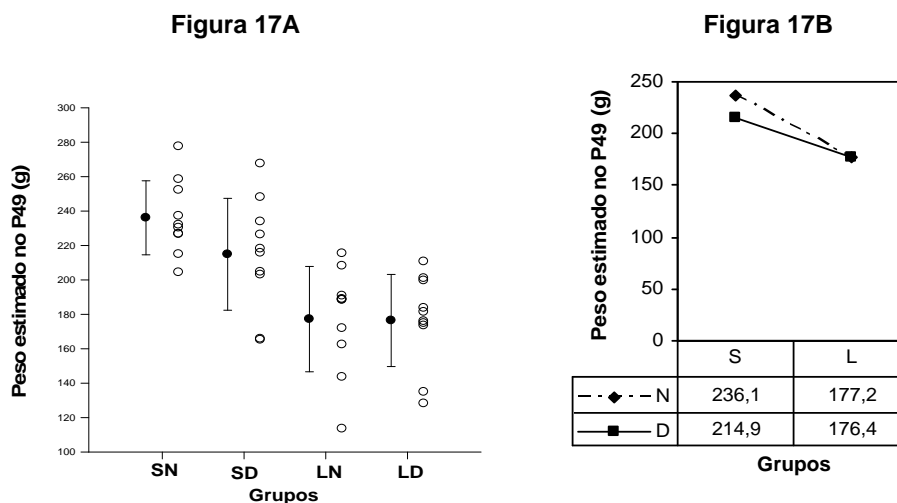
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	236.1	214.9	177.2	176.4
Desvio Padrão (g)	21.51	32.50	30.60	26.77
Coefficiente de Variação (%)	9.110	15.12	17.27	15.18
Amplitude de Variação (g)	73.20	102.4	101.9	82.48
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	277.6 / 204.4	267.6 / 165.2	215.5 / 113.6	210.7 / 128.2
Mediana (g)	231.2	216.9	188.5	178.7
25º Percentil (g)	226.6	203.1	162.5	173.5
75º Percentil (g)	252.2	233.9	190.9	199.6
Distância Interquartil (g)	25.6	30.8	28.4	26.1

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 17: Análise estatística comparativa do **peso estimado pela função logística no P49** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 17A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso estimado no P49 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 17B: representação das médias do peso estimado no P49 (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.250$: não significativo
 Interação: $p = 0.288$: não significativo

A colestase associou-se a menor peso estimado no P49, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 18: Análise estatística descritiva do **ponto de inflexão da curva logística** (idade em dias) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

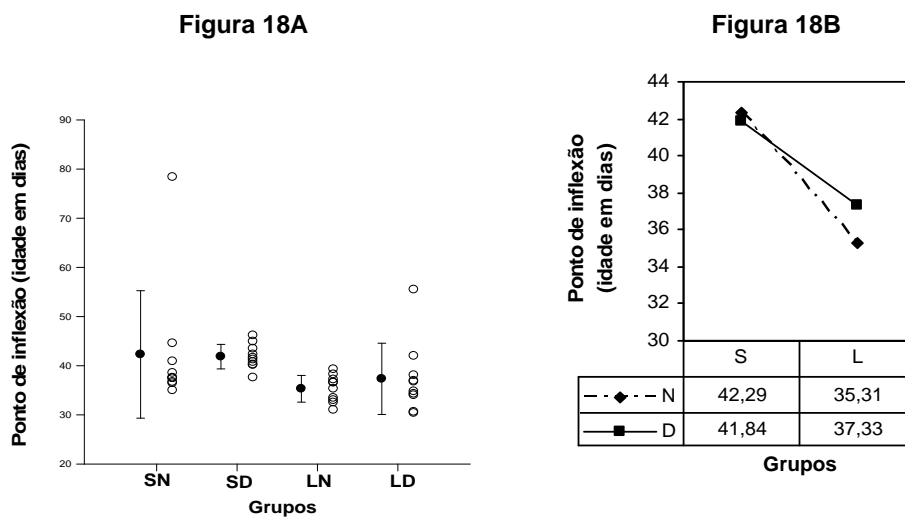
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (dias)	42.29	41.84	35.31	37.33
Desvio Padrão (dias)	12.96	2.497	2.715	7.247
Coefficiente de Variação (%)	30.64	5.968	7.689	19.41
Amplitude de Variação (dias)	43.38	8.574	8.274	25.11
Valor máximo (dias) / Valor mínimo (dias)	78.37 / 34.99	46.17 / 37.59	39.28 / 31.01	55.48 / 30.37
Mediana (dias)	37.51	41.45	35.93	35.77
25º percentil (dias)	36.70	40.24	32.99	34.00
75º percentil (dias)	40.89	43.47	37.21	38.07
Distância Interquartil (dias)	4.19	3.23	4.22	4.07

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 18: Análise estatística comparativa do **ponto de inflexão da curva logística** (idade em dias) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 18A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do ponto de inflexão da curva logística (idade em dias) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 18B: representação das médias do ponto de inflexão da curva logística (idade em dias) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.023: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.748: **não significativo**
 Interação: p = 0.613: **não significativo**

A colestase associou-se a menor ponto de inflexão da curva logística, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 19: Análise estatística descritiva do *peso final* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

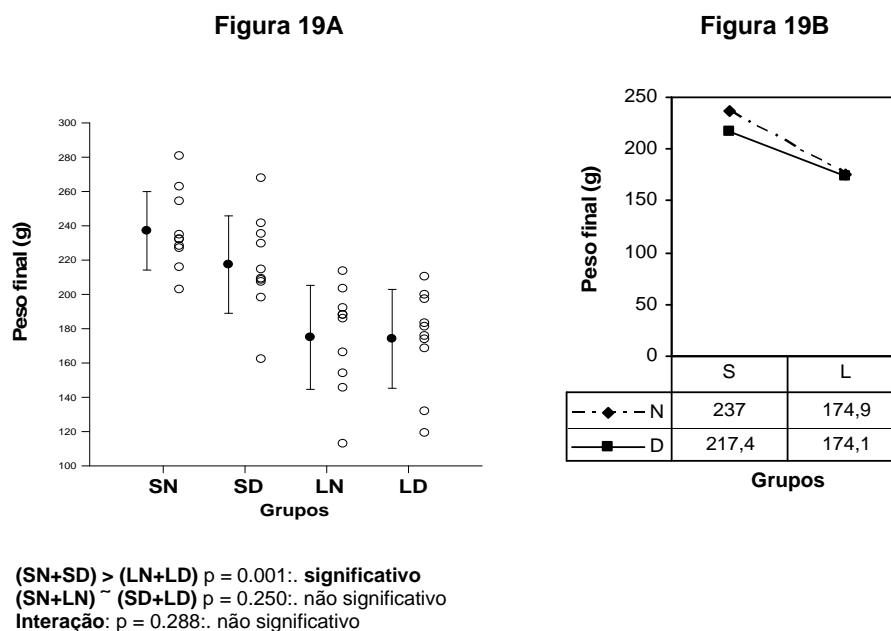
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	237.0	217.4	174.9	174.1
Desvio Padrão (g)	22.89	28.39	30.33	28.81
Coefficiente de Variação (%)	9.654	13.06	17.34	16.55
Amplitude de Variação (g)	77.81	105.5	100.6	91.1
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	280.6 / 202.8	267.7 / 162.2	213.5 / 112.9	210.3 / 119.2
Mediana (g)	232.11	211.8	186.9	178.4
25º Percentil (g)	226.9	207.3	153.9	168.5
75º Percentil (g)	254.2	235.2	192.1	197.2
Distância Interquartil (g)	27.3	27.9	38.08	28.67

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 19: Análise estatística comparativa do *peso final* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 19A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso final dos animais (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 19B: representação das médias do peso final dos animais (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor peso final dos animais, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 20: Análise estatística descritiva da **quantidade de ração ingerida** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

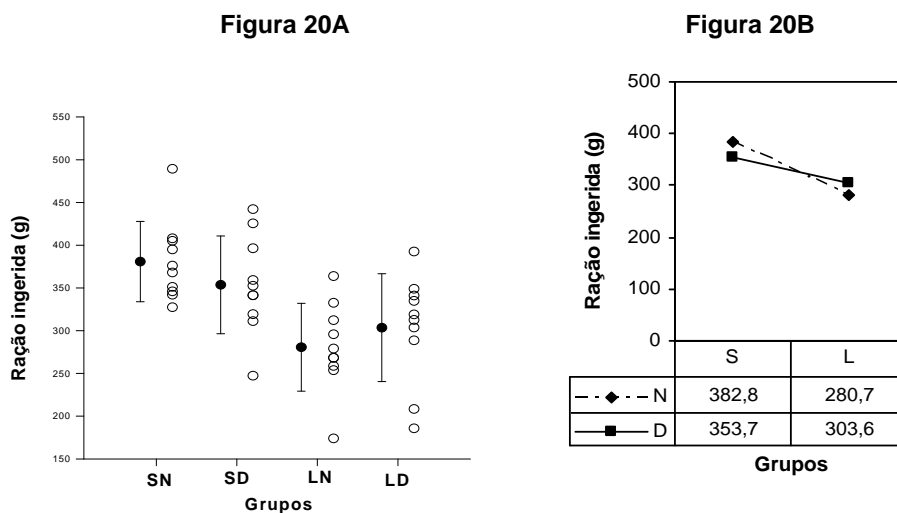
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	382.8	353.7	280.7	303.6
Desvio Padrão (g)	47.06	57.18	51.37	63.11
Coefficiente de Variação (%)	12.29	16.17	18.30	20.79
Amplitude de Variação (g)	161.9	194.8	189.9	206.8
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	489.3 / 327.4	442.2 / 247.4	363.9 / 174.0	392.6 / 185.8
Mediana (g)	372.0	347.1	273.7	315.8
25º Percentil (g)	346.0	319.3	258.7	288.7
75º Percentil (g)	405.1	396.4	312.4	341.1
Distância Interquartil (g)	59.1	77.1	53.7	52.4

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 20: Análise estatística comparativa da **quantidade de ração ingerida** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 20A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da quantidade de ração ingerida (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 20B: representação das médias da quantidade de ração ingerida (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.903: não significativo
 Interação: p = 0.159: não significativo

A colestase associou-se a menor ração ingerida, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 21: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P25** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

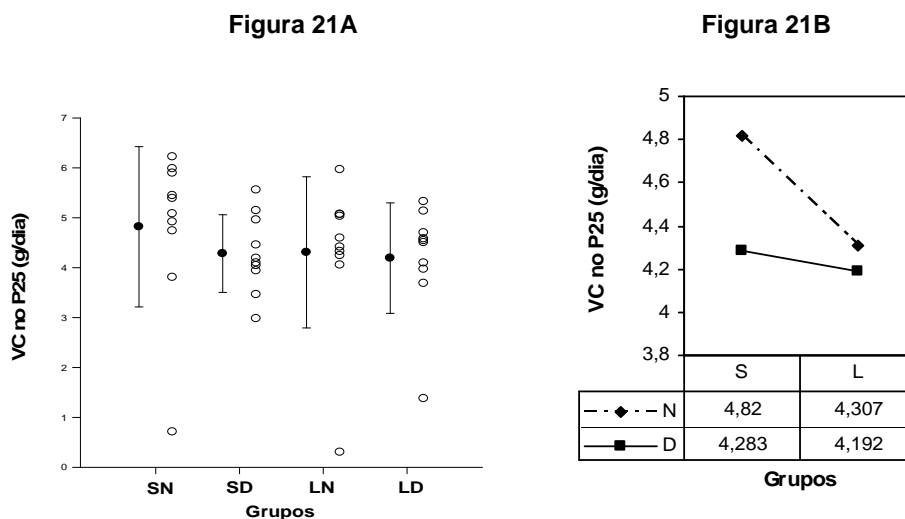
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	4.820	4.283	4.307	4.192
Desvio Padrão (g/dia)	1.605	0.778	1.514	1.107
Coefficiente de Variação (%)	33.30	18.16	35.15	26.41
Amplitude de Variação (g/dia)	5.512	2.578	5.664	3.947
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	6.223 / 0.711	5.559 / 2.981	5.967 / 0.302	5.326 / 1.378
Mediana (g/dia)	5.236	4.144	4.505	4.524
25º Percentil (g/dia)	4.740	3.939	4.245	3.971
75º Percentil (g/dia)	5.896	4.960	5.069	4.701
Distância Interquartil (g/dia)	1.156	1.021	0.824	0.73

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 21: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no 25ª dia de vida** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 21A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P25 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 21B: representação das médias da velocidade de crescimento no P25 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.466.: não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.431.: não significativo
 Interação: p = 0.610.: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 22: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P29** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

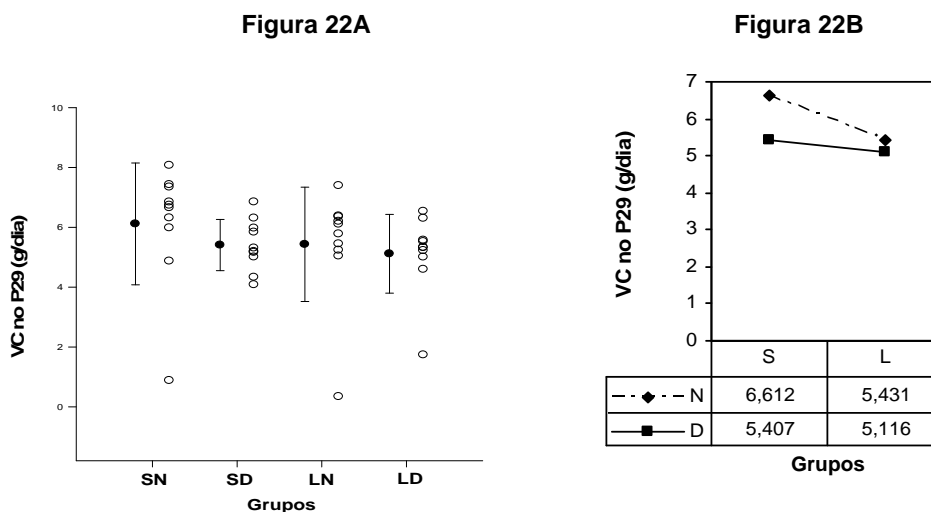
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	6.612	5.407	5.431	5.116
Desvio Padrão (g/dia)	2.035	0.856	1.911	1.316
Coefficiente de Variação (%)	30.78	15.83	35.19	25.72
Amplitude de Variação (g/dia)	7.190	2.767	7.052	4.797
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	8.073 / 0.883	6.851 / 4.084	7.397 / 0.346	6.537 / 1.739
Mediana (g/dia)	6.699	5.252	5.945	5.329
25º Percentil (g/dia)	5.985	5.009	5.240	5.007
75º Percentil (g/dia)	7.348	5.976	6.355	5.571
Distância Interquartil (g/dia)	1.363	0.967	1.115	0.564

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 22: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P29** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 22A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P29 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 22B: representação das médias da velocidade de crescimento no P29 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.342$: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.320$: não significativo

Interação: $p = 0.700$: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 23: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P33** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

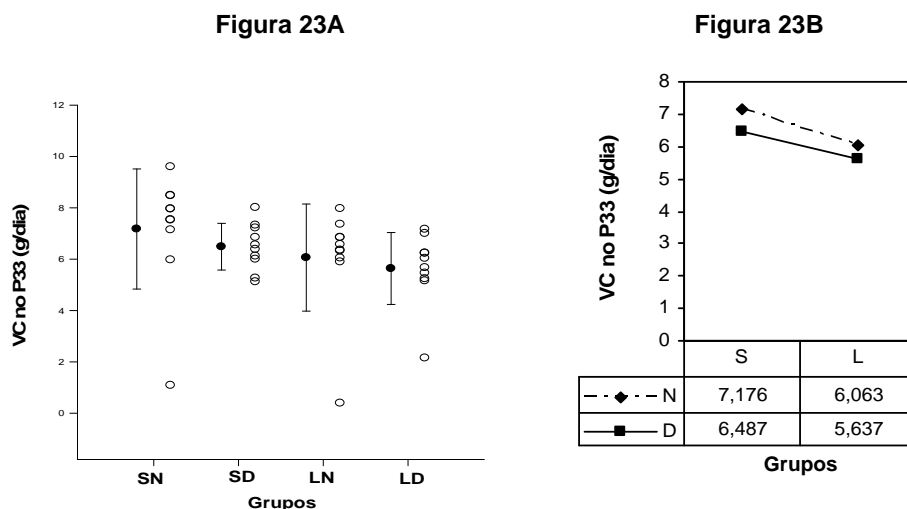
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	7.176	6.487	6.063	5.637
Desvio Padrão (g/dia)	2.239	0.911	2.086	1.400
Coefficiente de Variação (%)	31.20	14.04	34.40	24.84
Amplitude de Variação (g/dia)	8.511	2.897	7.579	5.014
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	9.602 / 1.090	8.018 / 5.121	7.973 / 0.394	7.168 / 2.154
Mediana (g/dia)	7.749	6.471	6.465	5.854
25º Percentil (g/dia)	7.146	6.000	6.049	5.242
75º Percentil (g/dia)	8.474	7.218	6.853	6.242
Distância Interquartil (g/dia)	1.328	1.218	0.804	1.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 23: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P33** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 23A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P33 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 23B: representação das médias da velocidade de crescimento no P33 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.089$: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.327$: não significativo

Interação: $p = 0.815$: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 24: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P37** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

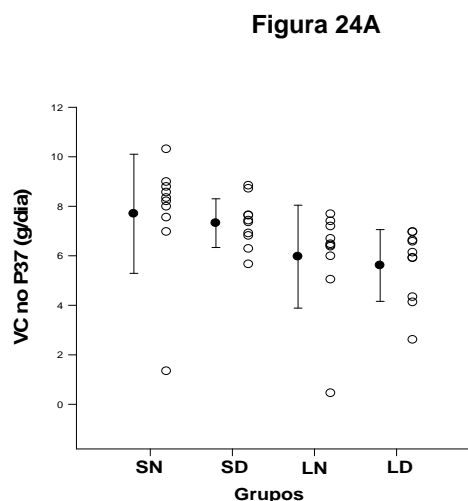
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	7.697	7.319	5.965	5.609
Desvio Padrão (g/dia)	2.406	0.984	2.079	1.449
Coefficiente de Variação (%)	31.26	13.44	34.85	25.83
Amplitude de Variação (g/dia)	8.964	3.177	7.232	4.358
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	10.30 / 1.338	8.831 / 5.653	7.681 / 0.449	6.962 / 2.604
Mediana (g/dia)	8.265	7.383	6.440	6.022
25º Percentil (g/dia)	7.541	6.800	5.979	4.329
75º Percentil (g/dia)	8.782	7.634	7.183	6.622
Distância Interquartil (g/dia)	1.241	0.834	1.204	2.293

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

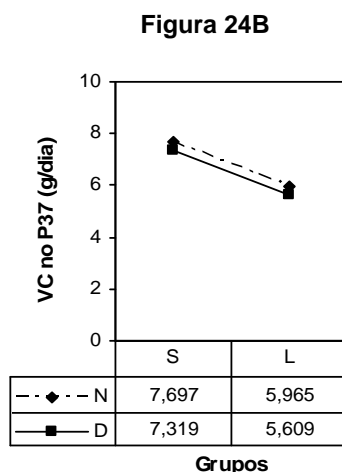
Figura 24: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P37** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 24A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P37 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 24B: representação das médias da velocidade de crescimento no P37 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.005$.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.527$.: não significativo
 Interação: $p = 0.984$.: não significativo



A colestase associou-se a menor velocidade de crescimento no P37, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 25: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P41** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

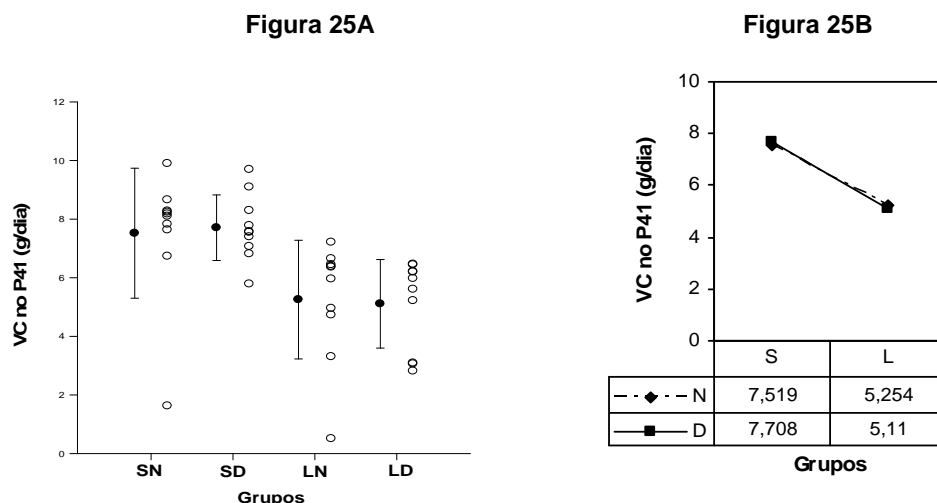
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	7.519	7.708	5.254	5.110
Desvio Padrão (g/dia)	2.218	1.118	2.025	1.512
Coefficiente de Variação (%)	29.50	14.50	38.54	29.59
Amplitude de Variação (g/dia)	8.272	3.906	6.705	3.651
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	9.900 / 1.628	9.696 / 5.790	7.215 / 0.509	6.467 / 2.816
Mediana (g/dia)	8.142	7.564	6.162	5.793
25º Percentil (g/dia)	7.635	7.069	4.733	3.092
75º Percentil (g/dia)	8.279	8.297	6.450	6.213
Distância Interquartil (g/dia)	0.644	1.228	1.717	3.121

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 25: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P41** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 25A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P41 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 25B: representação das médias da velocidade de crescimento no P41 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.968$: não significativo
 Interação: $p = 0.768$: não significativo

A colestase associou-se a menor velocidade de crescimento no P41, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 26: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P45** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

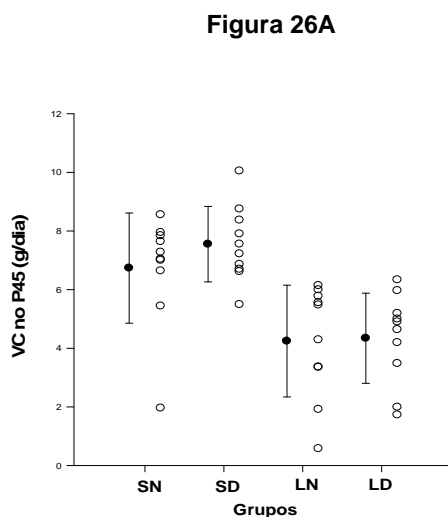
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	6.735	7.552	4.245	4.342
Desvio Padrão (g/dia)	1.879	1.287	1.906	1.538
Coefficiente de Variação (%)	27.90	17.04	44.90	35.42
Amplitude de Variação (g/dia)	6.595	4.556	5.563	4.608
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	8.556 / 1.961	10.05 / 5.492	6.140 / 0.577	6.336 / 1.728
Mediana (g/dia)	7.159	7.387	4.885	4.768
25º Percentil (g/dia)	6.642	6.696	3.353	3.480
75º Percentil (g/dia)	7.840	8.371	5.776	5.189
Distância Interquartil (g/dia)	1.198	1.675	2.423	1.709

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

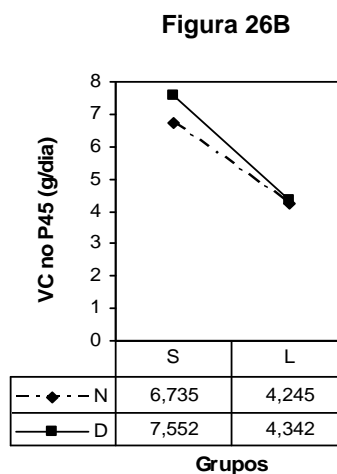
Figura 26: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P45** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 26A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P45 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 26B: representação das médias da velocidade de crescimento no P45 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.393$: não significativo
 Interação: $p = 0.501$: não significativo



A colestase associou-se a menor velocidade de crescimento no P45, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 27: Análise estatística descritiva da **velocidade de crescimento no P49** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

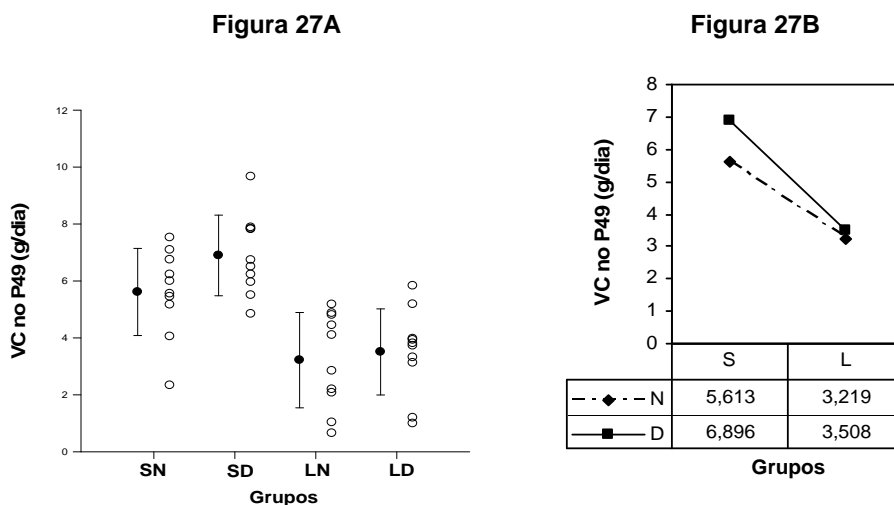
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dia)	5.613	6.896	3.219	3.508
Desvio Padrão (g/dia)	1.530	1.415	1.674	1.513
Coefficiente de Variação (%)	27.26	20.52	52.00	43.13
Amplitude de Variação (g/dia)	5.191	4.822	4.525	4.838
Valor máximo (g/dia) / Valor mínimo (g/dia)	7.524 / 2.334	9.666 / 4.844	5.176 / 0.652	5.830 / 0.992
Mediana (g/dia)	5.774	6.618	3.471	3.766
25º Percentil (g/dia)	5.166	5.957	2.074	3.123
75º Percentil (g/dia)	6.744	7.834	4.804	3.974
Distância Interquartil (g/dia)	1.578	1.877	2.73	0.851

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 27: Análise estatística comparativa da **velocidade de crescimento no P49** (g/d) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 27A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da velocidade de crescimento no P49 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 27B: representação das médias da velocidade de crescimento no P49 (g/d) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.114: **não significativo**
 Interação: p = 0.313: **não significativo**

A colestase associou-se a menor velocidade de crescimento no P49, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 28: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P25** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

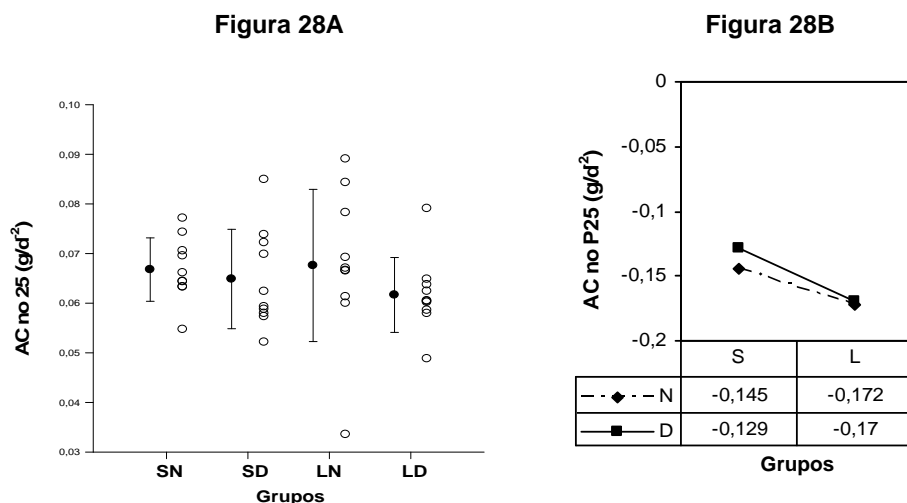
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.145	-0.129	-0.172	-0.170
Desvio Padrão (g/d^2)	0.033	0.011	0.061	0.051
Coefficiente de Variação (%)	-22.76	-8.527	35.46	-30.0
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.111	0.041	0.226	0.167
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.064 / -0.176	-0.106 / -0.147	-0.039 / -0.266	-0.088 / -0.255
Mediana (g/d^2)	-0.157	-0.127	-0.168	-0.173
25º Percentil (g/d^2)	-0.164	-0.136	-0.211	-0.186
75º Percentil (g/d^2)	-0.132	-0.125	-0.144	-0.134
Distância Interquartil (g/d^2)	0.032	0.011	0.067	0.052

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 28: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P25** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 28A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P25 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 28B: representação das médias da aceleração do crescimento no P25 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.017$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.538$:. **não significativo**
 Interação: $p = 0.616$:. **não significativo**

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P25, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 29: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P29** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

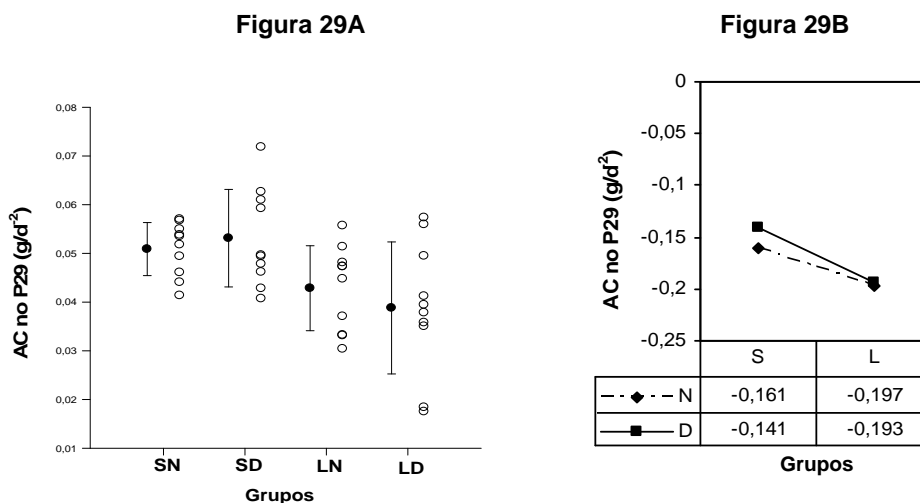
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.161	-0.141	-0.197	-0.193
Desvio Padrão (g/d^2)	0.039	0.013	0.076	0.064
Coefficiente de Variação (%)	-24.22	-9.220	-38.58	-33.16
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.133	0.049	0.280	0.210
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.065 / -0.199	-0.114 / -0.163	-0.040 / -0.320	-0.092 / -0.302
Mediana (g/d^2)	-0.175	-0.139	-0.189	-0.196
25º Percentil (g/d^2)	-0.185	-0.149	-0.245	-0.212
75º Percentil (g/d^2)	-0.145	-0.136	-0.159	-0.147
Distância Interquartil (g/d^2)	0.04	0.013	0.086	0.065

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 29: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P29** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 29A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P29 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 29B: representação das médias da aceleração do crescimento no P29 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.013$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.501$: não significativo
 Interação: $p = 0.638$: não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P29, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 30: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P33** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

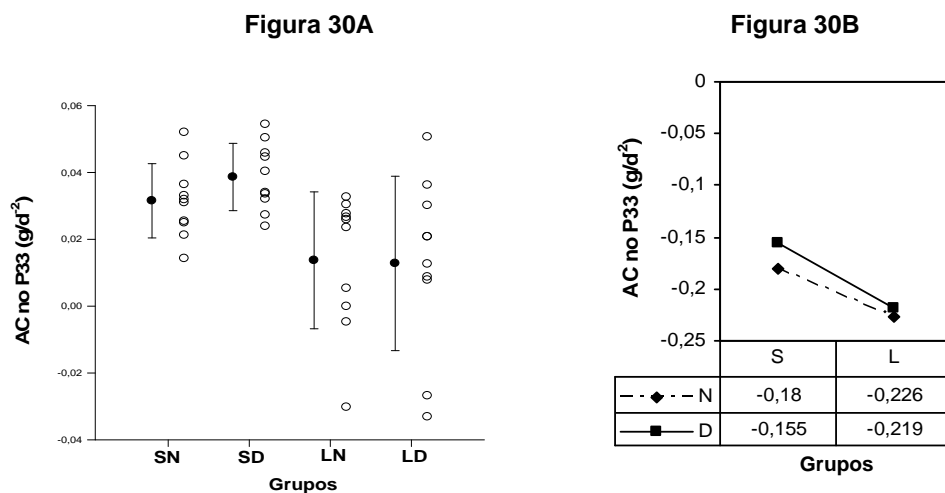
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.180	-0.155	-0.226	-0.219
Desvio Padrão (g/d^2)	0.047	0.016	0.092	0.078
Coefficiente de Variação (%)	-26.11	-10,32	-40,71	-35,62
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.159	0.059	0.340	0.255
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.067 / -0.226	-0.123 / -0.182	-0.040 / -0.380	-0.098 / -0.353
Mediana (g/d^2)	-0.197	-0.153	-0.215	-0.223
25º Percentil (g/d^2)	-0.209	-0.165	-0.283	-0.242
75º Percentil (g/d^2)	-0.160	-0.149	-0.177	-0.162
Distância Interquartil (g/d^2)	0,049	0,016	0,106	0,08

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 30: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P33** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 30A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P33 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 30B: representação das médias da aceleração do crescimento no P33 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.012$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.456$: não significativo
 Interação: $p = 0.668$ ∴ não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P33, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 31: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P37** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

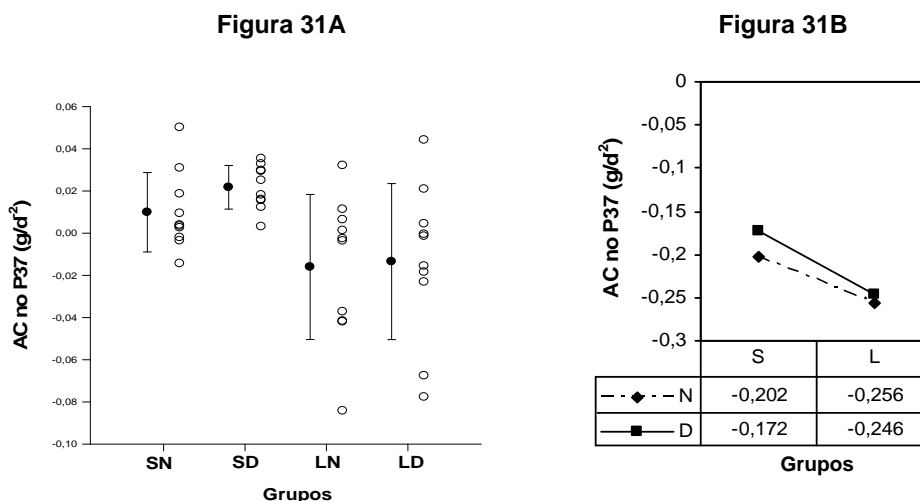
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.202	-0.172	-0.256	-0.246
Desvio Padrão (g/d^2)	0.055	0.019	0.108	0.089
Coefficiente de Variação (%)	-27.23	-11.05	-42.19	-36.18
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.186	0.068	0.394	0.293
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.069 / -0.254	-0.134 / -0.203	-0.041 / -0.434	-0.104 / -0.398
Mediana (g/d^2)	-0.220	-0.169	-0.244	-0.251
25º Percentil (g/d^2)	-0.236	-0.185	-0.320	-0.273
75º Percentil (g/d^2)	-0.178	-0.165	-0.198	-0.178
Distância Interquartil (g/d^2)	0.058	0.02	0.122	0.095

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 31: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P37** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 31A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P37 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 31B: representação das médias da aceleração do crescimento no P37 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.012$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.418$: não significativo
 Interação: $p = 0.692$: não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P37, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 32: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P41** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

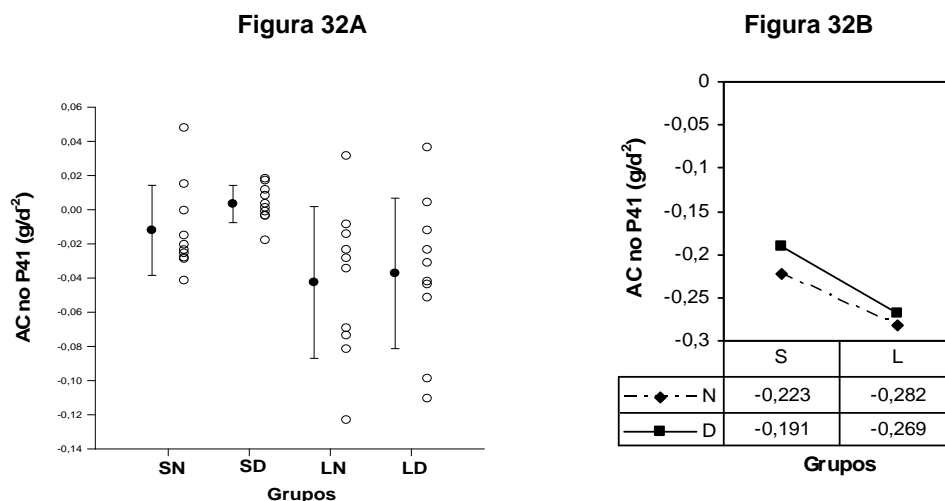
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g/d^2)	-0.223	-0.191	-0.282	-0.269
Desvio Padrão (g/d^2)	0.063	0.022	0.119	0.097
Coefficiente de Variação (%)	-28.25	-11.52	-42.20	-36.06
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.210	0.077	0.432	0.319
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.071 / -0.281	-0.147 / -0.224	-0.041 / -0.473	-0.112 / -0.431
Mediana (g/d^2)	-0.245	-0.186	-0.272	-0.279
25º Percentil (g/d^2)	-0.263	-0.206	-0.352	-0.301
75º Percentil (g/d^2)	-0.197	-0.181	-0.218	-0.195
Distância Interquartil (g/d^2)	0.066	0.025	0.134	0.106

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 32: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P41** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 32A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P41 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 32B: representação das médias da aceleração do crescimento no P41 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.013$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.393$: não significativo
 Interação: $p = 0.707$: não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P41, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 33: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P45** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

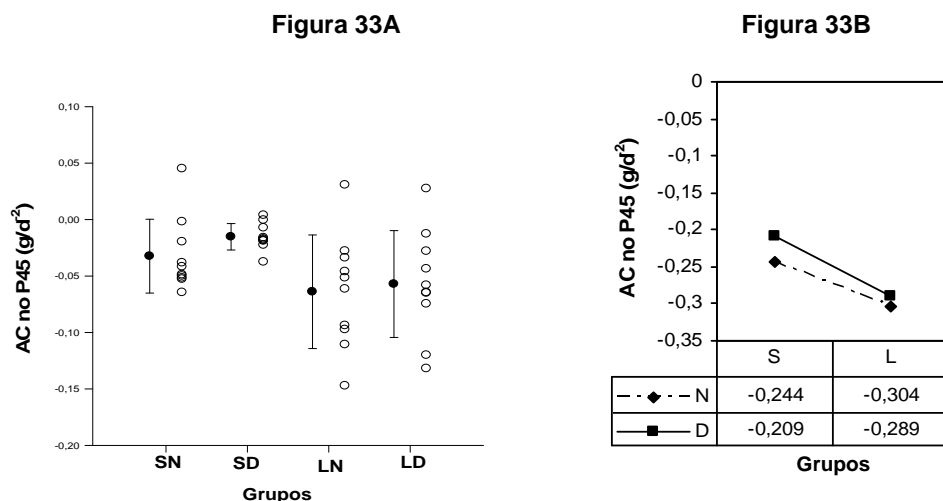
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.244	-0.209	-0.304	-0.289
Desvio Padrão (g/d^2)	0.070	0.025	0.125	0.100
Coefficiente de Variação (%)	-28.69	-11.96	-41.12	-3460
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.231	0.084	0.455	0.331
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.074 / -0.304	-0.160 / -0.243	-0.042 / -0.497	-0.121 / -0.452
Mediana (g/d^2)	-0.267	-0.203	-0.297	-0.301
25º Percentil (g/d^2)	-0.287	-0.228	-0.375	-0.325
75º Percentil (g/d^2)	-0.216	-0.197	-0.238	-0.211
Distância Interquartil (g/d^2)	0.071	0.031	0.137	0.114

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 33: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P45** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 33A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P45 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 33B: representação das médias da aceleração do crescimento no P45 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.017$.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.387$.: não significativo
 Interação: $p = 0.720$.: não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P45, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 34: Análise estatística descritiva da **aceleração do crescimento no P49** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

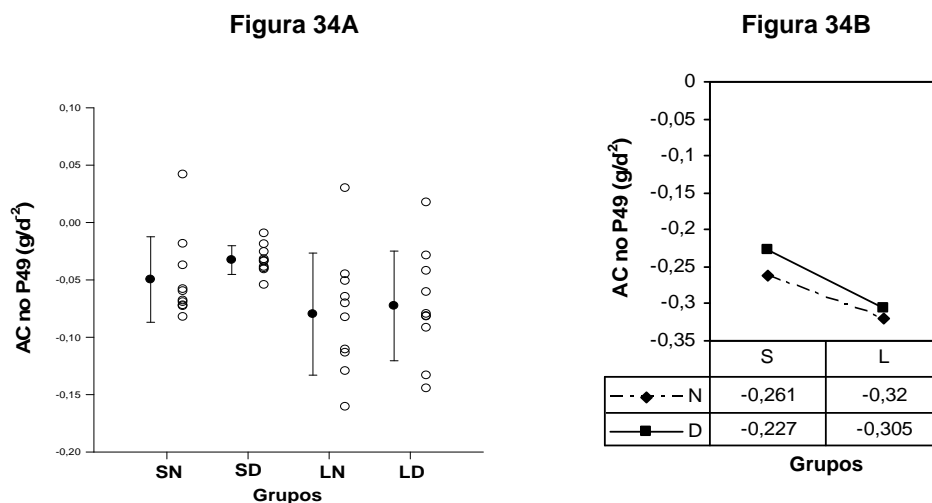
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/d^2)	-0.261	-0.227	-0.320	-0.305
Desvio Padrão (g/d^2)	0.075	0.027	0.128	0.101
Coefficiente de Variação (%)	-28.73	-11.89	-40.0	-33.11
Amplitude de Variação (g/d^2)	0.245	0.094	0.468	0.334
Valor máximo (g/d^2) / Valor mínimo (g/d^2)	-0.077 / -0.322	-0.173 / -0.267	-0.043 / -0.511	-0.131 / -0.465
Mediana (g/d^2)	-0.286	-0.220	-0.318	-0.318
25º Percentil (g/d^2)	-0.306	-0.249	-0.391	-0.342
75º Percentil (g/d^2)	-0.234	-0.212	-0.255	-0.255
Distância Interquartil (g/d^2)	0.072	0.037	0.136	0.087

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 34: Análise estatística comparativa da **aceleração do crescimento no P49** (g/d^2) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 34A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da aceleração do crescimento no P49 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 34B: representação das médias da aceleração do crescimento no P49 (g/d^2) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.023$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.398$:. não significativo
 Interação: $p = 0.734$:. não significativo

A colestase associou-se a menor aceleração do crescimento no P49, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 35: Análise estatística descritiva da *constante de variação da aceleração do crescimento* (d^{-1}) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

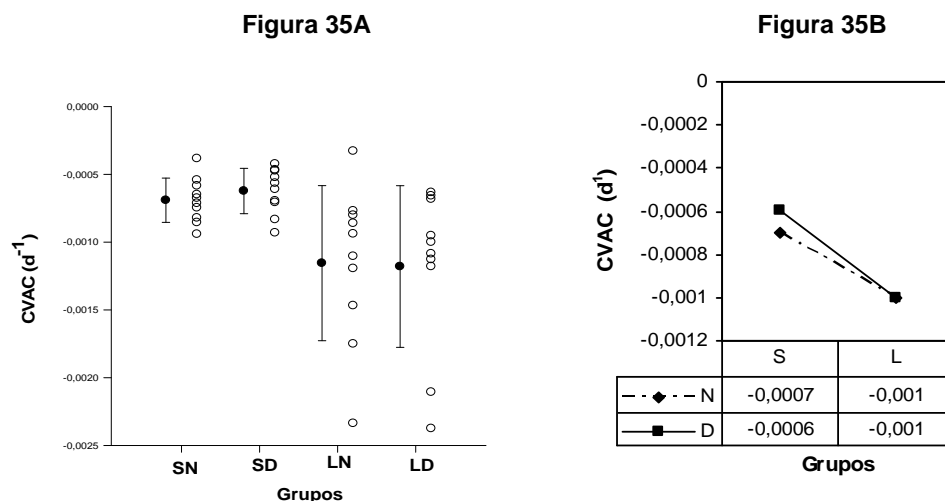
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (d^{-1})	-0.0007	-0.0006	-0.001	-0.001
Desvio Padrão (d^{-1})	0.0002	0.0002	0.0006	0.0006
Coefficiente de Variação (%)	-28.57	-33.33	-60.0	-60.0
Amplitude de Variação (d^{-1})	0.0005	0.0005	0.002	0.002
Valor máximo (d^{-1}) / Valor mínimo (d^{-1})	-0.0004 / -0.0009	-0.0004 / -0.0009	-0.0003 / -0.002	-0.0006 / -0.002
Mediana (d^{-1})	-0.0007	-0.0006	-0.001	-0.001
25º percentil (d^{-1})	-0.0008	-0.0007	-0.001	-0.001
75º percentil (d^{-1})	-0.0006	-0.0005	-0.0008	-0.0007
Distância Interquartil (d^{-1})	0.0002	0.0002	0.0002	0.0003

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 35: Análise estatística comparativa da *constante de variação da aceleração do crescimento* (d^{-1}) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 35A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da constante de variação da aceleração do crescimento (d^{-1}) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 35B: representação das médias constante de variação da aceleração do crescimento (d^{-1}) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.874$: **não significativo**
 Interação: $p = 0.734$: **não significativo**

A colestase associou-se a menor constante de variação da aceleração do crescimento, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

TABELA R1: Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas ao crescimento:

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Peso Observado no P25 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.546 não significativo	p = 0.335 não significativo	SN: 59,86 SD: 55,98 LN: 50,23 LD: 51,13
Peso Observado no P29 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.300 não significativo	p = 0.274 não significativo	SN: 82,50 SD: 75,37 LN: 69,06 LD: 69,26
Peso Observado no P33 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.004 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.234 não significativo	p = 0.349 não significativo	SN: 111,1 SD: 100,4 LN: 91,00 LD: 89,69
Peso Observado no P37 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.018 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.137 não significativo	p = 0.758 não significativo	SN: 143,9 SD: 131,0 LN: 124,2 LD: 115,6
Peso Observado no P41 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.134 não significativo	p = 0.376 não significativo	SN: 176,2 SD: 160,2 LN: 142,8 LD: 138,6
Peso Observado no P45 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.180 não significativo	p = 0.313 não significativo	SN: 207,2 SD: 189,4 LN: 164,8 LD: 162,2
Peso Observado no P49 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.250 não significativo	p = 0.288 não significativo	SN: 237,0 SD: 217,4 LN: 174,9 LD: 174,1
Parâmetro a da função logística (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.714 não significativo	p = 0.511 não significativo	SN: 310,4 SD: 325,6 LN: 221,8 LD: 217,4
Parâmetro β da função logística	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.195 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.058 não significativo	p = 0.805 não significativo	SN: -4,265 SD: -4,053 LN: -4,461 LD: -4,186
Parâmetro γ da função logística (d ⁻¹)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.045 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.441 não significativo	p = 0.760 não significativo	SN: 0,106 SD: 0,097 LN: 0,120 LD: 0,116
Peso Estimado no P25 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.546 não significativo	p = 0.335 não significativo	SN: 59,47 SD: 53,97 LN: 48,34 LD: 49,73
Peso Estimado no P29 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.300 não significativo	p = 0.274 não significativo	SN: 82,68 SD: 73,34 LN: 68,53 LD: 69,17

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = p<0.05

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Peso Estimado no P33 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.004 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.234 não significativo	p = 0.349 não significativo	SN: 111,1 SD: 97,17 LN: 94,45 LD: 91,77
Peso Estimado no P37 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.018 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.137 não significativo	p = 0.758 não significativo	SN: 143,0 SD: 124,9 LN: 117,5 LD: 115,6
Peso Estimado no P41 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.134 não significativo	p = 0.376 não significativo	SN: 176,1 SD: 155,1 LN: 141,1 LD: 138,5
Peso Estimado no P45 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.180 não significativo	p = 0.313 não significativo	SN: 207,8 SD: 185,8 LN: 161,1 LD: 159,0
Peso Estimado no P49 (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.250 não significativo	p = 0.288 não significativo	SN: 236,1 SD: 214,9 LN: 177,2 LD: 176,4
Ponto de Inflexão (idade em dias)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.023 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.748 não significativo	p = 0.613 não significativo	SN: 42,29 SD: 41,84 LN: 35,31 LD: 37,33
Peso final (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.250 não significativo	p = 0.288 não significativo	SN: 237,0 SD: 217,4 LN: 174,9 LD: 174,1
Quantidade de ração ingerida (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.903 não significativo	p = 0.159 não significativo	SN: 382,8 SD: 353,7 LN: 280,7 LD: 303,6
VC no P25 (g/d)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.466 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.431 não significativo	p = 0.610 não significativo	SN: 4,820 SD: 4,283 LN: 4,307 LD: 4,192
VC no P29 (g/d)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.342 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.320 não significativo	p = 0.700 não significativo	SN: 6,612 SD: 5,407 LN: 5,431 LD: 5,116
VC no P33 (g/d)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.089 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.327 não significativo	p = 0.815 não significativo	SN: 7,176 SD: 6,487 LN: 6,063 LD: 5,637
VC no P37 (g/d)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.005 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.527 não significativo	p = 0.984 não significativo	SN: 7,697 SD: 7,319 LN: 5,965 LD: 5,609

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
VC no P41 (g/d)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.968 não significativo	p = 0.768 não significativo	SN: 7,519 SD: 7,708 LN: 5,254 LD: 5,110
VC no P45 (g/d)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.393 não significativo	p = 0.501 não significativo	SN: 6,735 SD: 7,552 LN: 4,245 LD: 4,342
VC no P49 (g/d)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.114 não significativo	p = 0.313 não significativo	SN: 5,613 SD: 6,896 LN: 3,219 LD: 3,508
AC no P25 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.017 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.538 não significativo	p = 0.616 não significativo	SN: -0,145 SD: -0,129 LN: -0,172 LD: -0,170
AC no P29 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.013 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.501 não significativo	p = 0.638 não significativo	SN: -0,161 SD: -0,141 LN: -0,197 LD: -0,193
AC no P33 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.012 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.456 não significativo	p = 0.668 não significativo	SN: -0,180 SD: -0,155 LN: -0,226 LD: -0,219
AC no P37 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.012 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.418 não significativo	p = 0.692 não significativo	SN: -0,202 SD: -0,172 LN: -0,256 LD: -0,246
AC no P41 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.013 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.393 não significativo	p = 0.707 não significativo	SN: -0,223 SD: -0,191 LN: -0,282 LD: -0,269
AC no P45 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.017 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.387 não significativo	p = 0.720 não significativo	SN: -0,244 SD: -0,209 LN: -0,304 LD: -0,289
AC no P49 (g/d ²)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.023 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.398 não significativo	p = 0.734 não significativo	SN: -0,261 SD: -0,227 LN: -0,320 LD: -0,305
CVAC (d ⁻¹)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.874 não significativo	p = 0.734 não significativo	SN: -0,0007 SD: -0,0006 LN: -0,0010 LD: -0,0010

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

5.2. 2ª HIPÓTESE – A suplementação da dieta com ácido fólico influi sobre o aproveitamento nutricional prejudicado na colestase.

Variáveis dependentes estudadas:

- Composição da carcaça de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 36, 37, 38, 39 e 40, respectivamente. Páginas 99 a 103.
- Conteúdo de nitrogênio da carcaça de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 41. Página 104.
- Composição do coração de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 42, 42, 44, 45 e 46, respectivamente. Páginas 105 a 109.
- Composição do estômago de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 47, 48, 49, 50 e 51, respectivamente. Páginas 110 a 114.
- Composição do rim de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 52, 53, 54, 55 e 56, respectivamente. Páginas 115 a 119.
- Composição do intestino delgado de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 57, 58, 59, 60 e 61, respectivamente. Páginas 120 a 124.
- Composição do baço de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 62, 63, 64, 65 e 66, respectivamente. Páginas 125 a 129.
- Composição do músculo de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 67, 68, 69, 70 e 71, respectivamente. Páginas 130 a 134.
- Balanço nitrogenado de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 72. Página 135.
- Balanço e aproveitamento de gordura de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabelas e figuras 73 e 74, respectivamente. Páginas 136 e 137.
- Aproveitamento da dieta de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 75. Vide página 138.
- Dosagem sérica de vitamina A e vitamina E, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, proteína total e albumina de cada animal nos quatro grupos experimentais - Tabelas e figuras 76 a 82, respectivamente. Páginas 146 e 147.

Tabela 36: Análise estatística descritiva do **peso fresco da carcaça** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

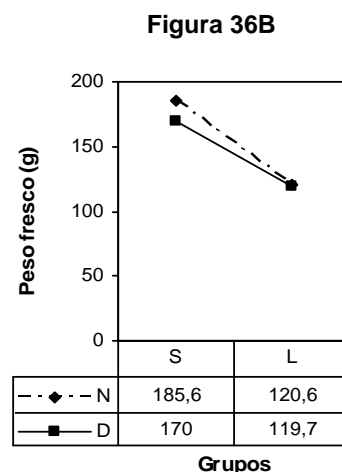
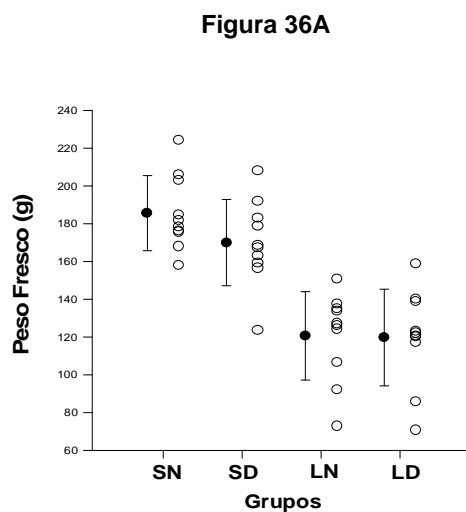
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	185.6	170.0	120.6	119.7
Desvio Padrão (g)	19.87	22.84	23.42	25.59
Coefficiente de Variação (%)	10.71	13.43	19.41	21.37
Amplitude de Variação (g)	66.35	84.42	77.81	88.15
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	224.4 / 158.0	207.9 / 123.5	150.6 / 72.81	158.9 / 70.72
Mediana (g)	180	167.9	126.6	121.4
25º Percentil (g)	175.6	159.1	106.8	117.3
75º Percentil (g)	203.1	183.2	135.1	138.8
Distância Interquartil (g)	27.51	24.04	28.34	21.55

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 36: Análise estatística comparativa do **peso fresco da carcaça** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 36A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco da carcaça (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 36B: representação das médias do peso fresco da carcaça (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.265$: não significativo
 Interação: $p = 0.319$: não significativo

A colestase associou-se a menor peso fresco da carcaça, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 37: Análise estatística descritiva do **teor de água da carcaça (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

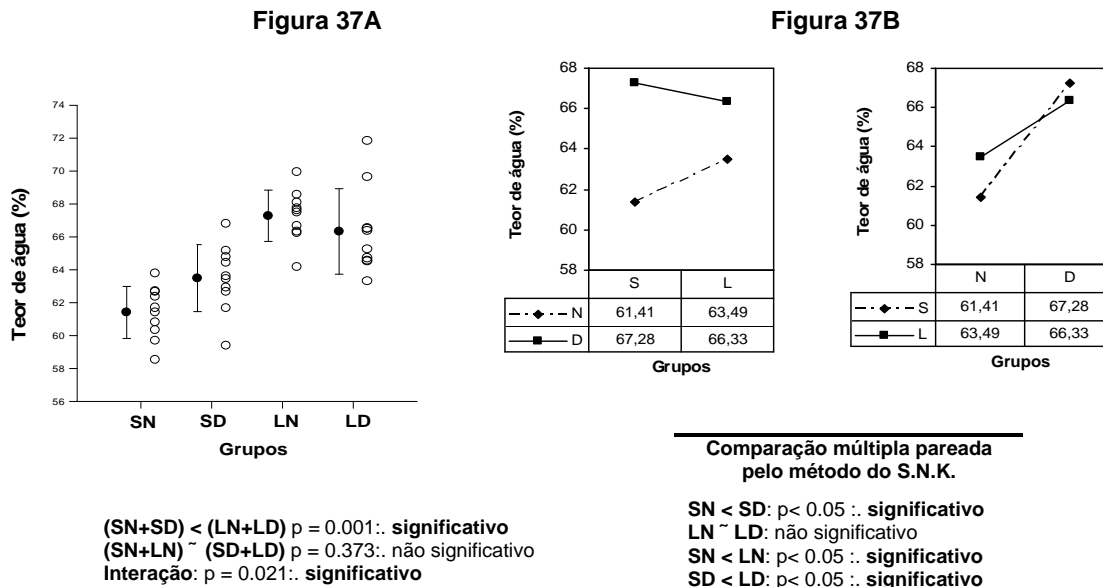
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	61.41	63.49	67.28	66.33
Desvio Padrão (%)	1.582	2.035	1.558	2.597
Coefficiente de Variação (%)	2.576	3.205	2.315	3.915
Amplitude de Variação (%)	5.240	7.391	5.775	8.520
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	63.79 / 58.55	66.79 / 59.40	69.94 / 64.17	71.85 / 63.33
Mediana (%)	61.57	63.54	67.54	65.82
25º Percentil (%)	60.34	62.66	66.31	64.57
75º Percentil (%)	62.65	64.79	68.10	66.53
Distância Interquartil (%)	2.311	2.133	1.785	1.957

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 37: Análise estatística comparativa do **teor de água da carcaça (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 37A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água da carcaça (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 37B: representação das médias do teor de água da carcaça (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a maior teor de água da carcaça, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementação de ácido fólico influenciou sobre o aumento do teor de água nos grupos sem colestase.

Tabela 38: Análise estatística descritiva do *conteúdo de água da carcaça/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

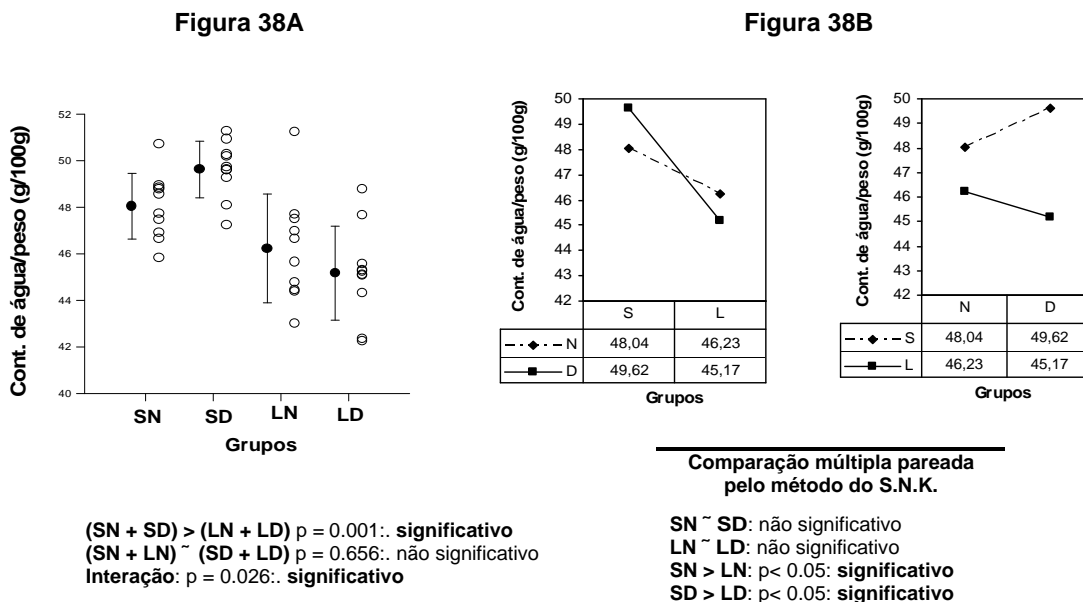
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	48.04	49.62	46.23	45.17
Desvio Padrão (g/100g)	1.411	1.216	2.335	2.018
Coefficiente de Variação (%)	2.937	2.450	5.050	4.468
Amplitude de Variação (g/100g)	4.883	4.041	8.247	6.517
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	50.72 / 45.84	51.28 / 47.24	51.25 / 42.10	48.78 / 42.26
Mediana (g/100g)	48.148	49.670	46.153	45.179
25º Percentil (g/100g)	46.905	49.283	44.446	44.326
75º Percentil (g/100g)	48.846	50.273	47.496	45.560
Distância Interquartil (g/100g)	1.941	0.990	3.050	1.234

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 38: Análise estatística comparativa do *conteúdo de água da carcaça/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 38A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água da carcaça/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 38B: representação das médias do conteúdo de água da carcaça/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor conteúdo de água da carcaça/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementação com o ácido fólico na presença de colestase diminuiu o conteúdo de água da carcaça comparado à ausência de colestase.

Tabela 39: Análise estatística descritiva do **teor de gordura da carcaça (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

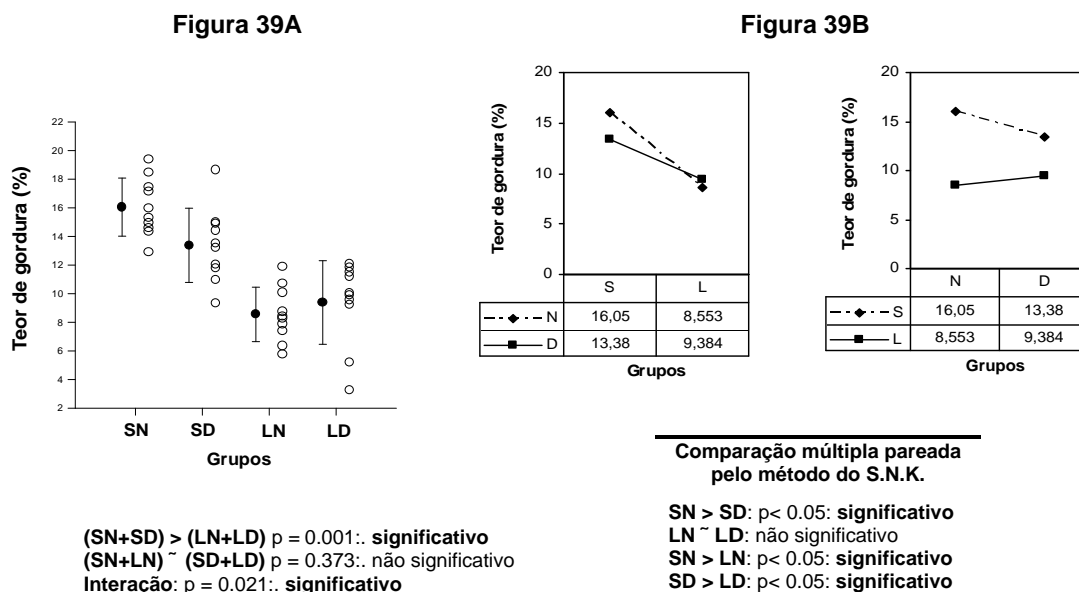
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	16.05	13.38	8.553	9.384
Desvio Padrão (%)	2.031	2.594	1.902	2.921
Coefficiente de Variação (%)	12.65	19.39	22.24	31.27
Amplitude de Variação (%)	6.487	9.327	6.099	8.816
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	19.40 / 12.92	18.65 / 9.325	11.87 / 5.773	12.08 / 3.266
Mediana (%)	15.637	13.377	8.348	9.966
25º Percentil (%)	14.578	11.777	7.398	9.215
75º Percentil (%)	17.455	14.902	10.081	11.506
Distância Interquartil (%)	2.877	3.125	2.683	2.291

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 39: Análise estatística comparativa do **teor de gordura da carcaça (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 39A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura da carcaça (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 39B: representação das médias do teor de gordura da carcaça (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor teor de gordura da carcaça, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementação de ácido fólico diminuiu o teor de gordura na ausência de colestase.

Tabela 40: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura da carcaça/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

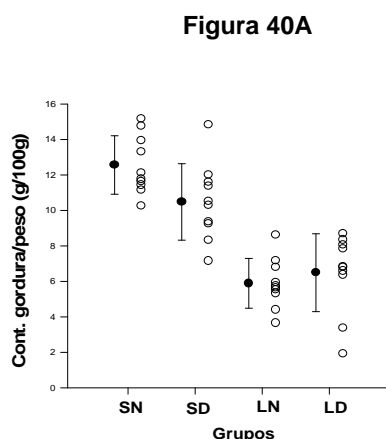
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	12.56	10.48	5.892	6.491
Desvio Padrão (g/100g)	1.649	2.156	1.404	2.195
Coefficiente de Variação (%)	13.12	20.57	23.83	33.82
Amplitude de Variação (g/100g)	4.920	7.674	4.969	6.767
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	15.19 / 10.27	14.83 / 7.159	8.632 / 3.663	8.692 / 1.925
Mediana (g/100g)	11.952	10.409	5.703	6.827
25º Percentil (g/100g)	11.436	9.257	5.333	6.376
75º Percentil (g/100g)	13.943	11.619	6.818	8.063
Distância Interquartil (g/100g)	2.507	2.362	1.485	1.687

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

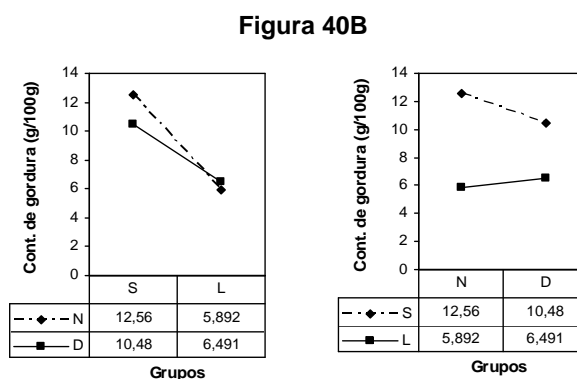
Figura 40: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura da carcaça/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 40A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura da carcaça/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 40B: representação das médias do conteúdo de gordura da carcaça/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.221$: não significativo
 Interação: $p = 0.030$: **significativo**



Comparação múltipla pareada pelo método do S.N.K.

SN > SD: $p < 0.05$: **significativo**
 LN ~ LD: não significativo
 SN > LN: $p < 0.05$: **significativo**
 SD > LD: $p < 0.05$: **significativo**

A colestase associou-se a menor conteúdo de gordura da carcaça, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementação de ácido fólico diminuiu o conteúdo de gordura na ausência de colestase.

Tabela 41: Análise estatística descritiva do **nitrogênio da carcaça** (gramas de N₂) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

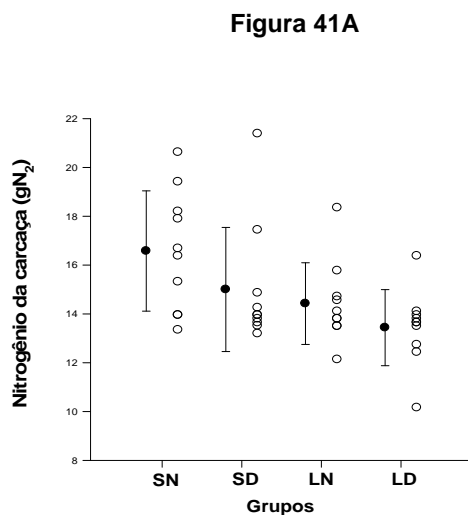
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (gN₂)	16.58	15.01	14.42	13.44
Desvio Padrão (gN₂)	2.464	2.543	1.673	1.557
Coefficiente de Variação (%)	14.86	16.95	11.60	11.58
Amplitude de Variação (gN₂)	7.280	8.190	6.218	6.218
Valor máximo (gN ₂) / Valor mínimo (gN ₂)	20.63 / 13.35	21.38 / 13.19	18.35 / 12.13	16.38 / 10.16
Mediana (gN₂)	16.53	13.95	13.95	13.65
25ª percentil (gN₂)	13.95	13.65	13.50	12.74
75ª percentil (gN₂)	18.20	14.86	14.71	13.95
Distância Interquartil (gN₂)	4.25	1.21	1.21	1.21

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

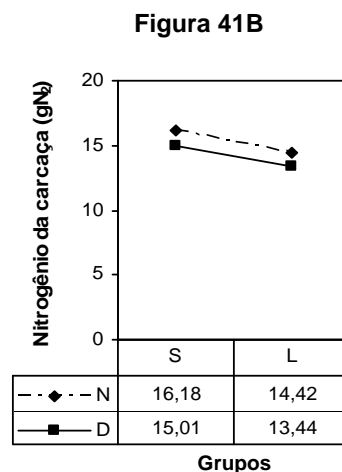
Figura 41: Análise estatística comparativa do **nitrogênio da carcaça** (gramas de N₂) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 41A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do nitrogênio da carcaça (gramas de N₂) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 41B: representação das médias do nitrogênio da carcaça (gramas de N₂) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.008 ∴ **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.063 ∴ não significativo
 Interação: p = 0.661 ∴ não significativo



A colestase associou-se a menor conteúdo de nitrogênio da carcaça, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 42: Análise estatística descritiva do **peso fresco do coração** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

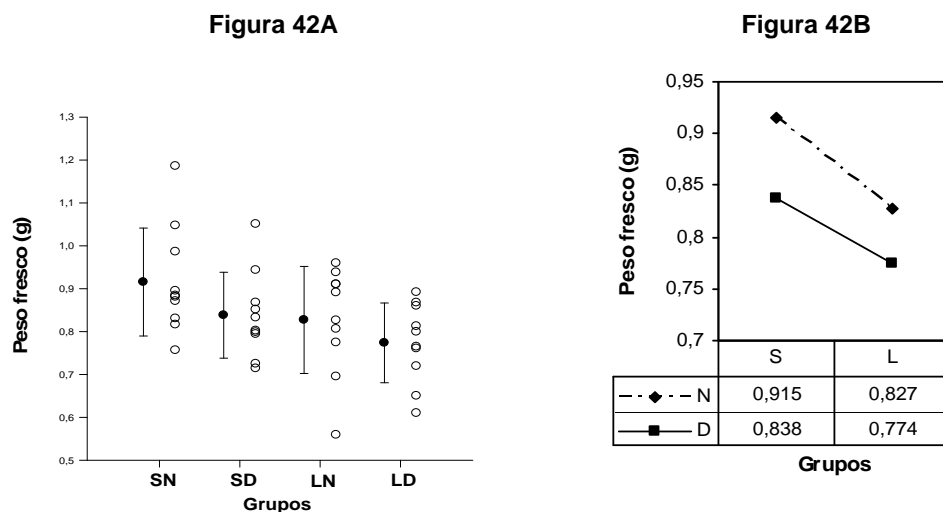
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	0.915	0.838	0.827	0.774
Desvio Padrão (g)	0.126	0.100	0.125	0.093
Coefficiente de Variação (%)	13.77	11.93	15.11	12.00
Amplitude de Variação (g)	0.429	0.337	0.400	0.282
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	1.186 / 0.757	1.051 / 0.714	0.960 / 0.559	0.892 / 0.610
Mediana (g)	0.883	0.818	0.859	0.782
25º Percentil (g)	0.831	0.794	0.775	0.720
75º Percentil (g)	0.986	0.868	0.910	0.860
Distância Interquartil (g)	0.155	0.074	0.135	0.140

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 42: Análise estatística comparativa do **peso fresco do coração** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 42A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do coração (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 42B: representação das médias do peso fresco do coração (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.038: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.073: **não significativo**
 Interação: p = 0.737: **não significativo**

A colestase associou-se a menor peso fresco do coração, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 43: Análise estatística descritiva do **Teor de água do coração (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

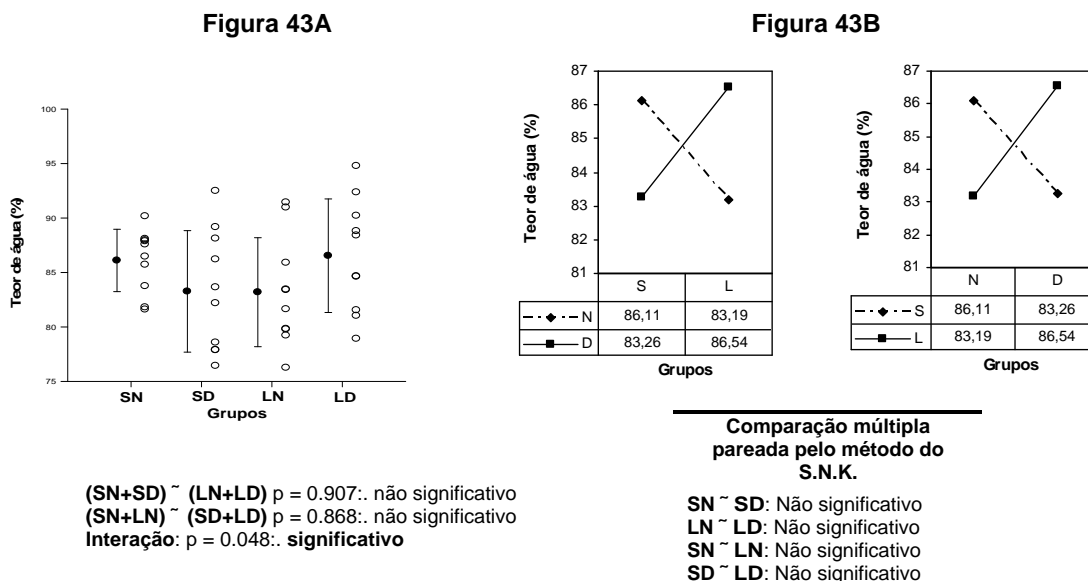
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	86.11	83.26	83.19	86.54
Desvio Padrão (%)	2.862	5.579	5.002	5.213
Coefficiente de Variação (%)	3.324	6.700	6.013	6.024
Amplitude de Variação (%)	8.564	16.06	15.18	15.86
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	90.17/ 81.61	92.50 / 76.44	91.44 / 76.26	94.79 / 78.92
Mediana (%)	87.03	82.92	82.52	86.54
25º Percentil (%)	83.76	77.90	79.78	81.55
75º Percentil (%)	87.97	88.12	85.90	90.22
Distância Interquartil (%)	4.210	10.23	6.121	8.671

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 43: Análise estatística comparativa do **Teor de água do coração (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 43A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do coração (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 43B: representação das médias do teor de água do coração (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa sobre o teor de água do coração, tanto na presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, quanto na suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase. O efeito da suplementação com ácido fólico variou com a presença ou não de colestase – ela diminuiu o teor de água do coração na ausência de colestase e aumentou o mesmo na presença de colestase; a colestase diminuiu a variável quando não há suplementação de ácido fólico e aumentou a mesmo quando há suplementação de ácido fólico.

Tabela 44: Análise estatística descritiva do **conteúdo de água do coração/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

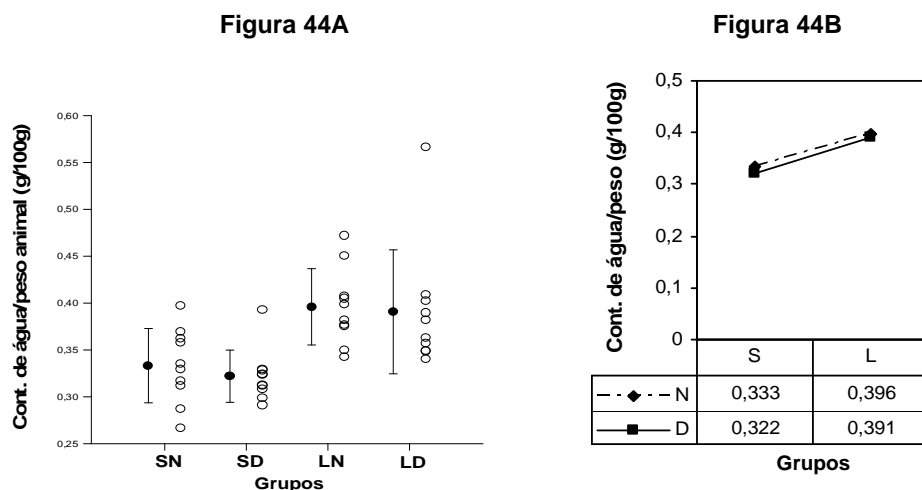
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.333	0.322	0.396	0.391
Desvio Padrão (g/100g)	0.040	0.028	0.041	0.066
Coefficiente de Variação (%)	11.89	8.633	10.28	16.91
Amplitude de Variação (g/100g)	0.130	0.102	0.129	0.226
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.397 / 0.267	0.393 / 0.291	0.472 / 0.343	0.566 / 0.340
Mediana (g/100g)	0.332	0.318	0.390	0.372
25º Percentil (g/100g)	0.312	0.308	0.375	0.349
75º Percentil (g/100g)	0.362	0.328	0.407	0.403
Distância Interquartil (g/100g)	0.05	0.02	0.032	0.054

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 44: Análise estatística comparativa do **conteúdo de água do coração/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 44A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do coração/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 44B: representação das médias do conteúdo de água do coração/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.569$: não significativo
 Interação: $p = 0.838$: não significativo

A colestase associou-se a maior conteúdo de água do coração/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 45: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do coração (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

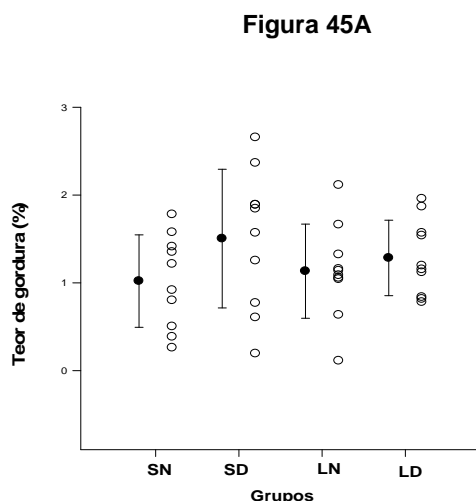
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (%)	3.125	5.796	3.530	3.931
Desvio Padrão (%)	1.556	4.121	1.992	1.759
Coefficiente de Variação (%)	49.79	71.10	56.43	44.75
Amplitude de Variação (%)	4.631	13.04	7.164	4.899
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	5.930 / 1.298	14.25 / 1.214	8.283 / 1.119	7.082 / 2.183
Mediana (%)	2.936	5.563	3.042	3.238
25º Percentil (%)	1.653	2.160	2.835	2.310
75º Percentil (%)	4.106	6.615	3.756	4.802
Distância Interquartil (%)	2.453	4.455	0.921	2.492

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 45: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do coração (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 45A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do coração (%), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

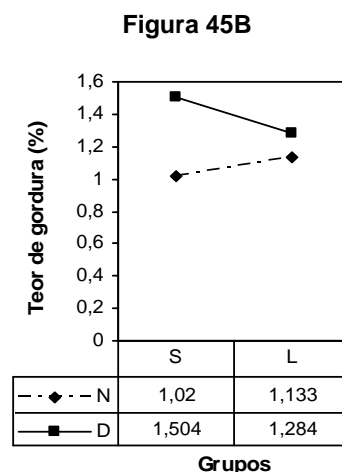
Figura 45B: representação das médias do teor de gordura do coração (%), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(*SN+SD*) ~ (*LN+LD*) $p = 0.774$: não significativo

(*SN+LN*) ~ (*SD+LD*) $p = 0.096$: não significativo

Interação: $p = 0.375$: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 46: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do coração/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

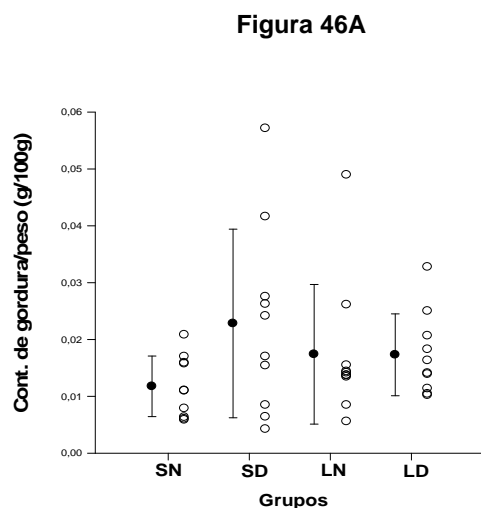
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.012	0.023	0.017	0.017
Desvio Padrão (g/100g)	0.005	0.017	0.012	0.007
Coefficiente de Variação (%)	45.17	72.81	70.69	41.62
Amplitude de Variação (g/100g)	0.015	0.053	0.043	0.023
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.021 / 0.006	0.057 / 0.004	0.049 / 0.006	0.033 / 0.010
Mediana (g/100g)	0.011	0.021	0.014	0.015
25º Percentil (g/100g)	0.006	0.008	0.013	0.011
75º Percentil (g/100g)	0.016	0.027	0.015	0.021
Distância Interquartil (g/100g)	0.009	0.019	0.002	0.009

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

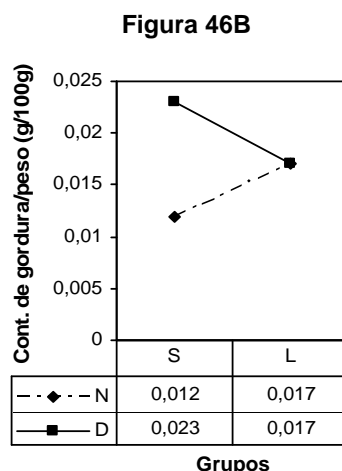
Figura 46: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do coração/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 46A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do coração/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 46B: representação das médias do conteúdo de gordura do coração/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.986$:. não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.132$:. não significativo
 Interação: $p = 0.126$:. não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 47: Análise descritiva do **peso fresco do estômago** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

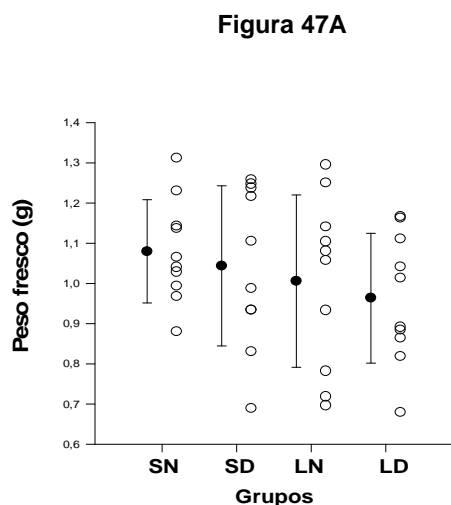
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	1.080	1.044	1.006	0.963
Desvio Padrão (g)	0.128	0.199	0.214	0.162
Coefficiente de Variação (%)	11.85	19.06	21.27	16.82
Amplitude de Variação (g)	0.433	0.569	0.599	0.488
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	1.313 / 0.880	1.258 / 0.689	1.295 / 0.696	1.167 / 0.679
Mediana (g)	1.053	1.047	1.069	0.953
25º Percentil (g)	0.993	0.933	0.782	0.864
75º Percentil (g)	1.143	1.238	1.141	1.111
Distância Interquartil (g)	0.150	0.305	0.359	0.247

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

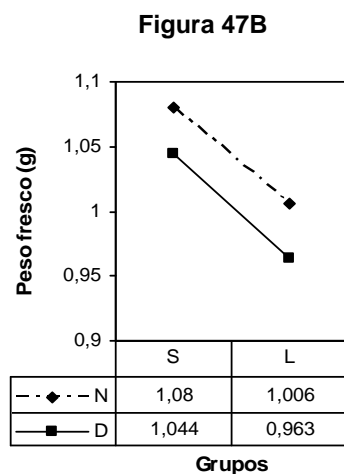
Figura 47: Análise estatística comparativa do **peso fresco do estômago** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 47A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do estômago (grama) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 47B: representação das médias do peso fresco do estômago (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.181$: não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.491$: não significativo
 Interação: $p = 0.955$: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 48: Análise estatística descritiva do *teor de água do estômago* (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

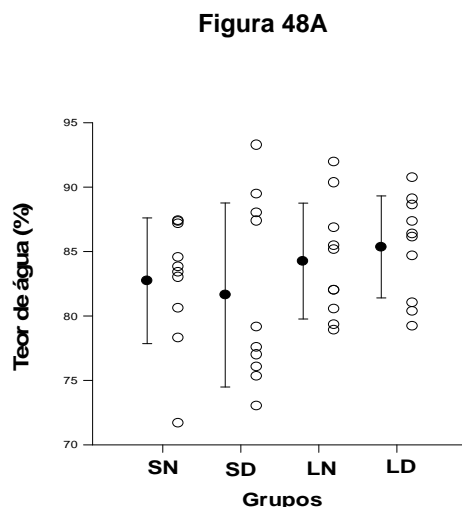
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	82.73	81.63	84.26	85.36
Desvio Padrão (%)	4.880	7.142	4.496	6.957
Coefficiente de Variação (%)	5.898	8.749	5.336	4.636
Amplitude de Variação (%)	15.75	20.24	13.04	11.55
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	87.42 / 71.67	93.27 / 73.03	91.94 / 78.91	90.74 / 79.19
Mediana (%)	83.607	78.362	83.590	86.253
25º Percentil (%)	80.623	76.066	80.552	81.037
75º Percentil (%)	87.0180	87.0991	86.884	88.631
Distância Interquartil (%)	6.557	11.92	6.332	7.594

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

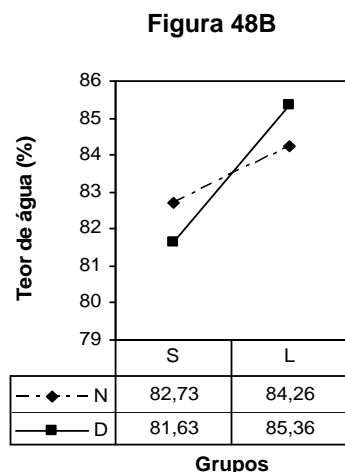
Figura 48: Análise estatística comparativa do *teor de água do estômago* (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 48A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água estômago (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 48B: representação das médias do teor de água estômago (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.123: não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.998: não significativo
 Interação: p = 0.513: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 49: Análise estatística descritiva do **conteúdo de água do estômago/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

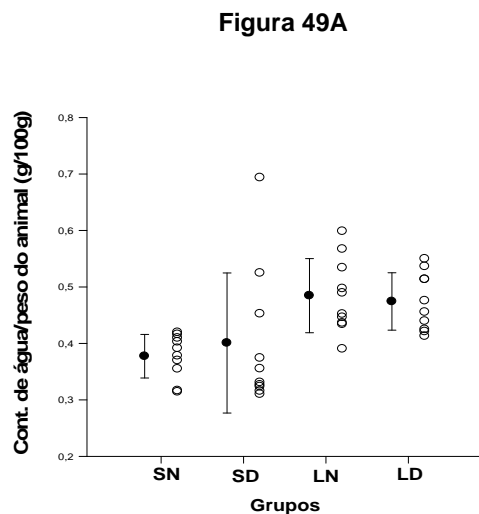
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.377	0.401	0.485	0.474
Desvio Padrão (g/100g)	0.039	0.124	0.066	0.051
Coefficiente de Variação (%)	10.24	30.92	13.53	10.74
Amplitude de Variação (g)	0.105	0.384	0.208	0.137
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.420 / 0.314	0.694 / 0.310	0.599 / 0.390	0.550 / 0.413
Mediana (g/100g)	0.385	0.343	0.471	0.466
25º Percentil (g/100g)	0.355	0.324	0.436	0.425
75º Percentil (g/100g)	0.410	0.453	0.534	0.514
Distância Interquartil (g/100g)	0.055	0.129	0.098	0.089

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

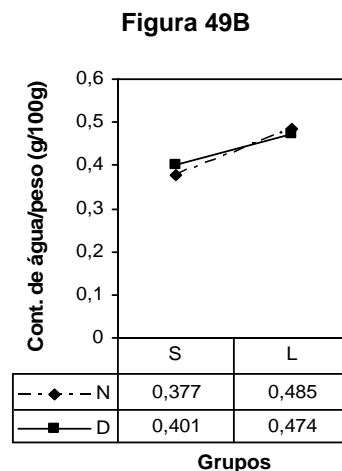
Figura 49: Análise estatística comparativa do **conteúdo de água do estômago/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 49A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do estômago/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 49B: representação das médias do conteúdo de água do estômago/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.789.: não significativo
 Interação: p = 0.494.: não significativo



A colestase associou-se a maior conteúdo de água/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 50: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do estômago (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

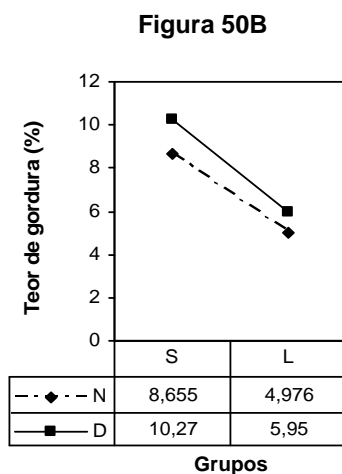
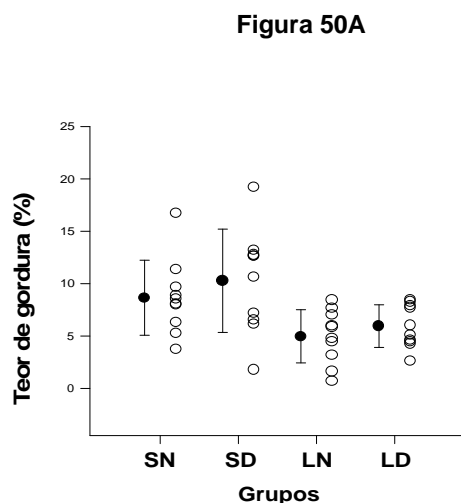
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (%)	8.655	10.27	4.976	5.950
Desvio Padrão (%)	3.582	4.931	2.541	2.034
Coefficiente de Variação (%)	41.39	47.99	51.06	34.18
Amplitude de Variação (%)	12.98	17.47	7.715	5.862
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	16.71 / 3.729	19.24 / 1.773	8.440 / 0.725	8.467 / 2.605
Mediana (%)	8.312	11.630	5.336	5.584
25º Percentil (%)	6.330	6.572	3.180	4.477
75º Percentil (%)	9.673	12.76	7.007	7.904
Distância Interquartil (%)	3.343	6.188	3.827	3.427

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 50: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do estômago (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 50A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do estômago (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 50B: representação das médias do teor de gordura do estômago (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.243$: não significativo
 Interação: $p = 0.769$: não significativo

A colestase associou-se a menor teor de gordura, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 51: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do estômago/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

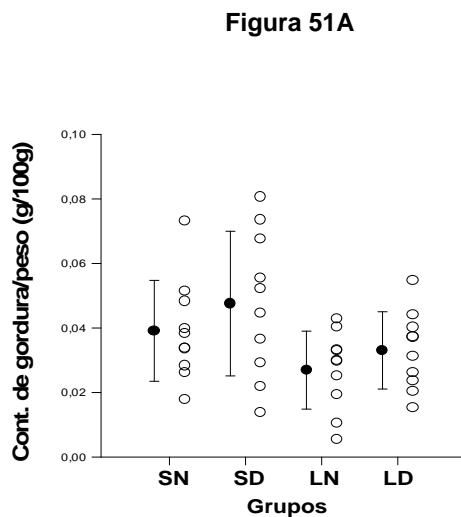
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.039	0.048	0.027	0.033
Desvio Padrão (g/100g)	0.016	0.022	0.012	0.012
Coefficiente de Variação (%)	39.90	47.06	44.98	36.25
Amplitude de Variação (g)	0.055	0.067	0.037	0.039
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.073 / 0.018	0.081 / 0.014	0.043 / 0.005	0.055 / 0.015
Mediana (g/100g)	0.036	0.048	0.030	0.034
25º Percentil (g/100g)	0.028	0.029	0.019	0.024
75º Percentil (g/100g)	0.048	0.067	0.033	0.040
Distância Interquartil (g/100g)	0.020	0.038	0.014	0.016

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

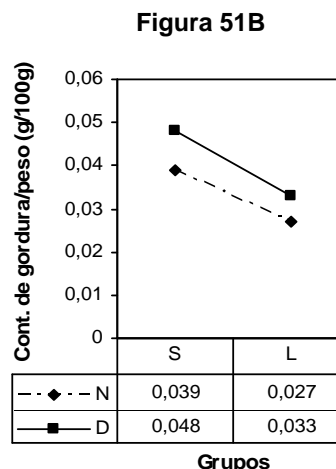
Figura 51: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do estômago** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 51A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do estômago/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 51B: representação das médias do conteúdo de gordura do estômago/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.013: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.161: não significativo
 Interação: p = 0.821: não significativo



A colestase associou-se a menor conteúdo de gordura do estômago, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 52: Análise estatística descritiva do *peso fresco do rim* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

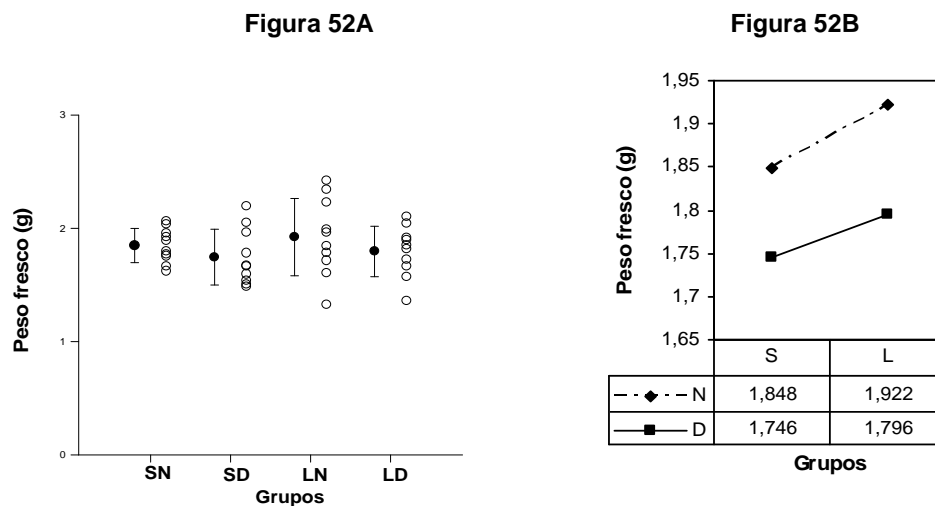
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	1.848	1.746	1.922	1.796
Desvio Padrão (g)	0.151	0.246	0.341	0.223
Coefficiente de Variação (%)	8.171	14.09	17.74	12.42
Amplitude de Variação (g)	0.443	0.712	1.096	0.743
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	2.066 / 1.622	2.198 / 1.486	2.420 / 1.324	2.104 / 1.361
Mediana (g)	1.844	1.670	1.905	1.835
25º Percentil (g)	1.754	1.540	1.715	1.663
75º Percentil (g)	1.960	1.962	2.230	1.917
Distância Interquartil (g)	0.206	0.422	0.515	0.254

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 52: Análise estatística comparativa do *peso fresco do rim* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 52A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do rim (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 52B: representação das médias do peso fresco do rim (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.439: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.156: não significativo

Interação: p = 0.881 : não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 53: Análise estatística descritiva do *teor de água do rim* (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

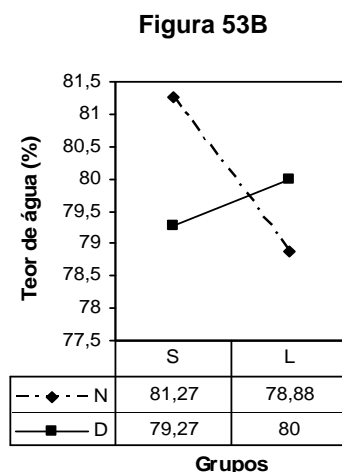
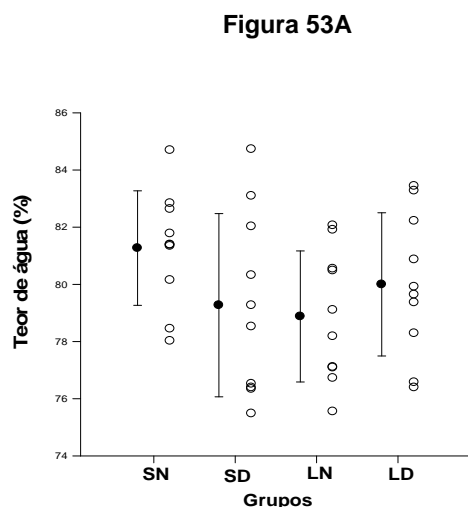
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	81.27	79.27	78.88	80.00
Desvio Padrão (%)	2.003	3.205	2.291	2.505
Coefficiente de Variação (%)	2.465	4.043	2.904	3.131
Amplitude de Variação (%)	6.673	9.245	6.512	7.049
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	84.70 / 78.02	84.73 / 75.48	82.07 / 75.55	83.44 / 76.39
Mediana (%)	81.39	78.90	78.64	79.78
25º Percentil (%)	80.15	76.39	77.09	78.29
75º Percentil (%)	82.64	82.03	80.55	82.22
Distância Interquartil (%)	2.49	5.64	3.46	3.93

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 53: Análise estatística comparativa do *teor de água do rim* (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 53A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do rim (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 53B: representação das médias do teor de água do rim (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.595.: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.265.: não significativo

Interação: p = 0.106.: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 54: Análise estatística descritiva do *conteúdo de água do rim/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

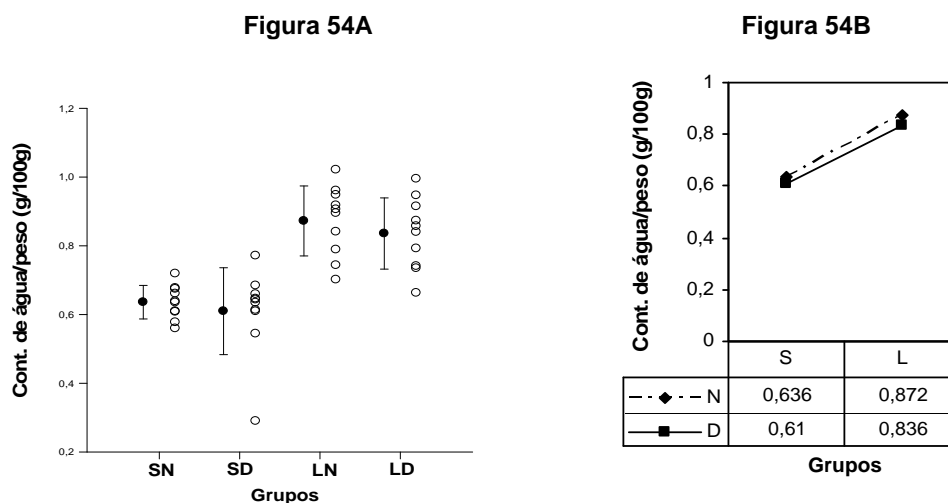
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.636	0.610	0.872	0.836
Desvio Padrão (g/100g)	0.049	0.126	0.102	0.104
Coefficiente de Variação (%)	7.704	20.66	11.70	12.44
Amplitude de Variação (g/100g)	0.160	0.481	0.320	0.332
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.719 / 0.560	0.771 / 0.290	1.021 / 0.702	0.995 / 0.663
Mediana (g/100g)	0.637	0.639	0.901	0.849
25º Percentil (g/100g)	0.608	0.609	0.789	0.741
75º Percentil (g/100g)	0.675	0.659	0.948	0.915
Distância Interquartil (g/100g)	0.067	0.05	0.159	0.174

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 54: Análise estatística comparativa do *conteúdo de água do rim/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 54A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do rim/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 54B: representação das médias do conteúdo de água do rim/peso animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.323$: não significativo
 Interação: $p = 0.870$ ∴ não significativo

A colestase associou-se a maior conteúdo de água do rim/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 55: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do rim (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

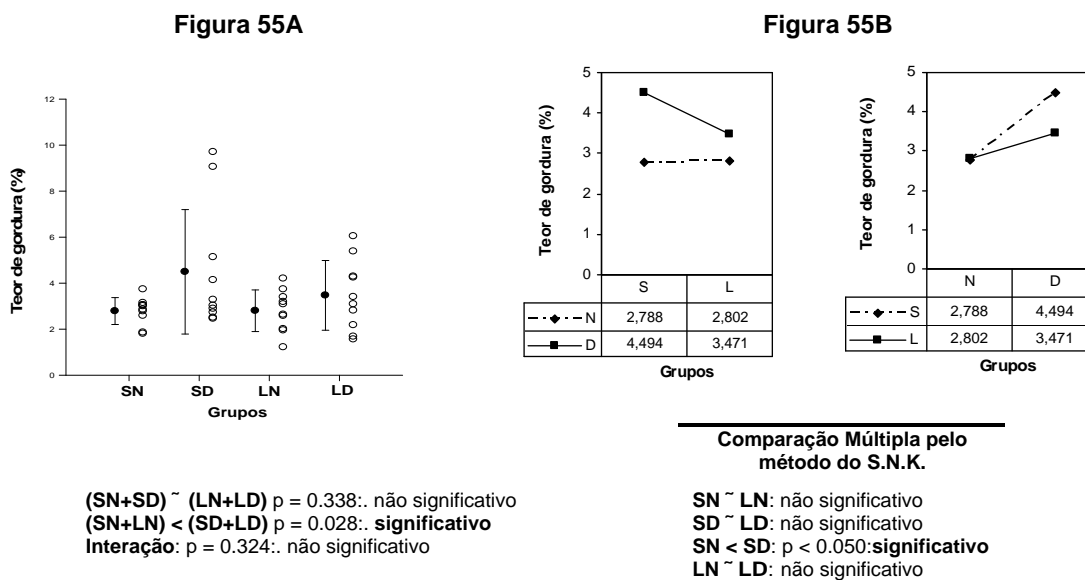
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	2.788	4.494	2.802	3.471
Desvio Padrão (%)	0.585	2.706	0.904	1.516
Coefficiente de Variação (%)	20.98	60.21	32.26	43.68
Amplitude de Variação (%)	1.929	7.242	2.987	4.485
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	3.737 / 1.808	9.703 / 2.461	4.207 / 1.220	6.046 / 1.562
Mediana (%)	2.930	3.155	2.862	3.247
25º Percentil (%)	2.588	2.729	2.009	2.181
75º Percentil (%)	3.050	5.138	3.398	4.292
Distância Interquartil (%)	0.462	2.409	1.389	2.111

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 55: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do rim (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 55A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do rim (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 55B: representação das médias do teor de gordura do rim (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico influenciou sobre o aumento do teor de gordura do rim entre os grupos sem colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 56: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do rim/peso animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

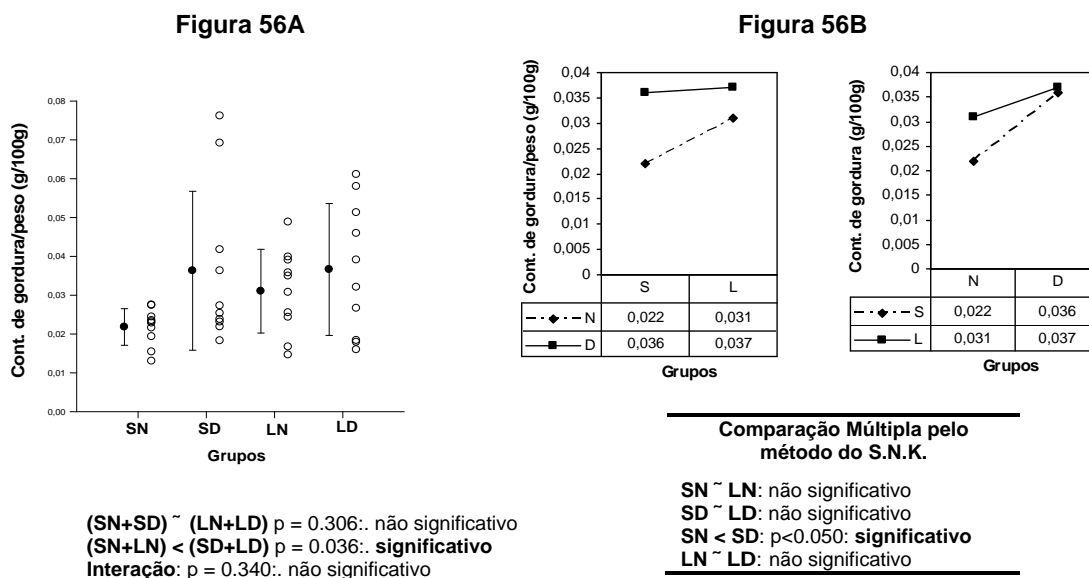
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g/100g)	0.022	0.036	0.031	0.037
Desvio Padrão (g/100g)	0.005	0.020	0.011	0.017
Coefficiente de Variação (%)	22.73	55.55	35.48	45.94
Amplitude de Variação (g/100g)	0.014	0.058	0.034	0.045
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.027 / 0.013	0.076 / 0.018	0.049 / 0.015	0.061 / 0.016
Mediana (g/100g)	0.023	0.026	0.033	0.036
25º Percentil (g/100g)	0.019	0.023	0.024	0.018
75º Percentil (g/100g)	0.024	0.042	0.039	0.051
Distância Interquartil (g/100g)	0.005	0.019	0.015	0.033

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 56: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do rim/peso animal** (gramas/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 56A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura/peso do animal do rim (gramas/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 56B: representação das médias do conteúdo de gordura do rim (gramas/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico influenciou sobre o aumento do conteúdo de gordura do rim, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 57: Análise estatística descritiva do *peso fresco do intestino delgado* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

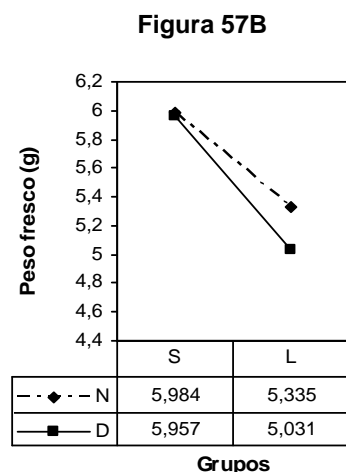
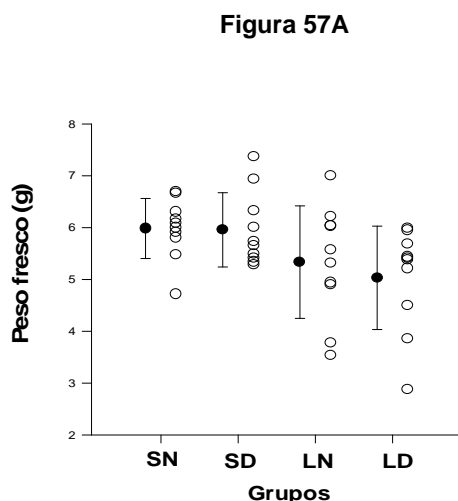
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	5.984	5.957	5.335	5.031
Desvio Padrão (g)	0.580	0.716	1.085	0.997
Coefficiente de Variação (%)	9.693	12.02	20.34	19.82
Amplitude de Variação (g)	1.979	2.089	3.469	3.115
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	6.695 / 4.717	7.375 / 5.285	7.008 / 3.539	5.994 / 2.879
Mediana (g)	6.046	5.691	5.441	5.393
25º Percentil (g)	5.809	5.417	4.906	4.496
75º Percentil (g)	6.306	6.335	6.037	5.685
Distância Interquartil (g)	0.497	0.918	1.131	1.189

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 57: Análise estatística comparativa do *peso fresco do intestino delgado* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 57A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do intestino delgado (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 57B: representação das médias do peso fresco do intestino delgado (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.007$.. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.551$.. não significativo
 Interação: $p = 0.617$.. não significativo

A colestase associou-se a menor peso fresco do intestino delgado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 58: Análise estatística descritiva do **teor de água do intestino delgado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

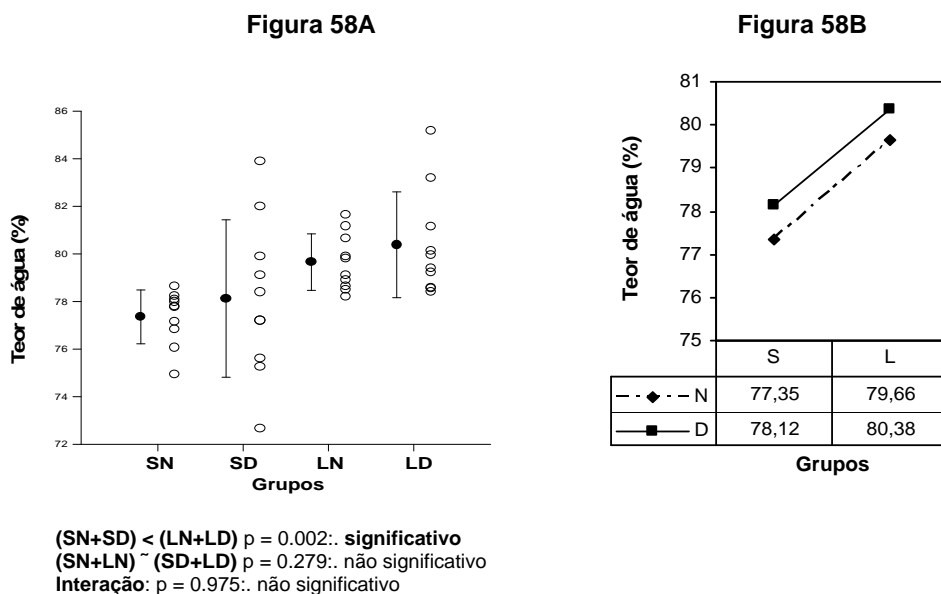
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	77.35	78.12	79.66	80.38
Desvio Padrão (%)	1.131	3.308	1.187	2.224
Coefficiente de Variação (%)	1.462	4.234	1.490	2.767
Amplitude de Variação (%)	3.692	11.23	3.430	6.764
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	78.64 / 74.95	83.90 / 72.67	81.65 / 78.22	85.19 / 78.42
Mediana (%)	77.79	77.80	79.47	79.68
25º Percentil (%)	76.83	75.61	78.64	78.58
75º Percentil (%)	78.09	79.90	80.66	81.17
Distância Interquartil (%)	1.259	4.287	2.026	2.586

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 58: Análise estatística comparativa do **teor de água do intestino delgado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 58A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do intestino delgado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 58B: representação das médias do teor de água do intestino delgado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a maior teor de água do intestino delgado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 59: Análise estatística descritiva do **conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	1.963	2.195	2.441	2.311
Desvio Padrão (g/100g)	0.224	0.588	0.345	0.203
Coefficiente de Variação (%)	11.41	26.79	14.13	8.784
Amplitude de Variação (g/100g)	0.789	1.971	1.264	0.600
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	2.371 / 1.582	3.813 / 1.843	2.963 / 1.700	2.583 / 1.983
Mediana (g/100g)	1.930	1.993	2.520	2.353
25º Percentil (g/100g)	1.854	1.928	2.343	2.165
75º Percentil (g/100g)	2.132	2.097	2.589	2.446
Distância Interquartil (g/100g)	0.278	0.169	0.246	0.281

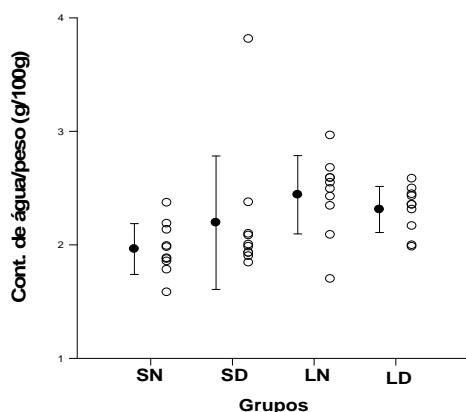
1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 59: Análise estatística comparativa do **conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 59A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

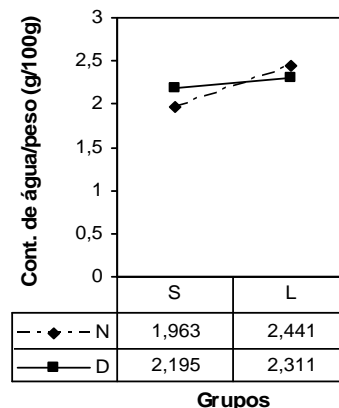
Figura 59B: representação das médias do conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 64A



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.016.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.667.: **não significativo**
 Interação: p = 0.133.: **não significativo**

Figura 64B



A colestase associou-se a maior conteúdo de água do intestino delgado/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 60: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do intestino delgado** (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

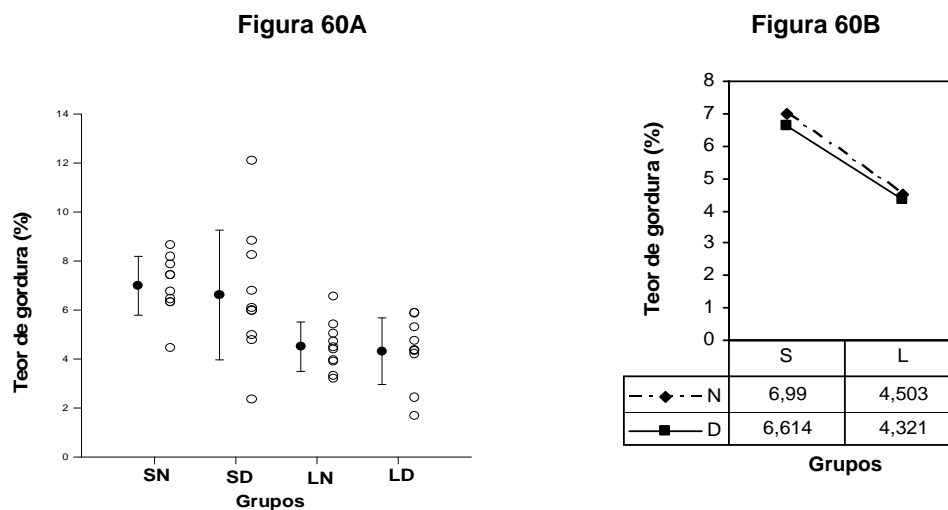
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (%)	6.990	6.614	4.503	4.321
Desvio Padrão (%)	1.201	2.648	1.009	1.360
Coefficiente de Variação (%)	17.18	40.04	22.41	31.47
Amplitude de Variação (%)	4.192	9.760	3.351	4.218
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	8.659 / 4.467	12.11 / 2.347	6.563 / 3.212	5.893 / 1.674
Mediana (%)	7.092	6.042	4.446	4.361
25º Percentil (%)	6.331	4.979	3.902	4.210
75º Percentil (%)	7.874	8.251	5.036	5.312
Distância Interquartil (%)	1.543	3.272	1.134	1.102

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 60: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do intestino delgado** (%) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 60A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do intestino delgado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 60B: representação das médias do teor de gordura do intestino delgado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.602$.: **não significativo**
 Interação: $p = 0.856$.: **não significativo**

A colestase associou-se a menor teor de gordura do intestino delgado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 61: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do intestino delgado/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

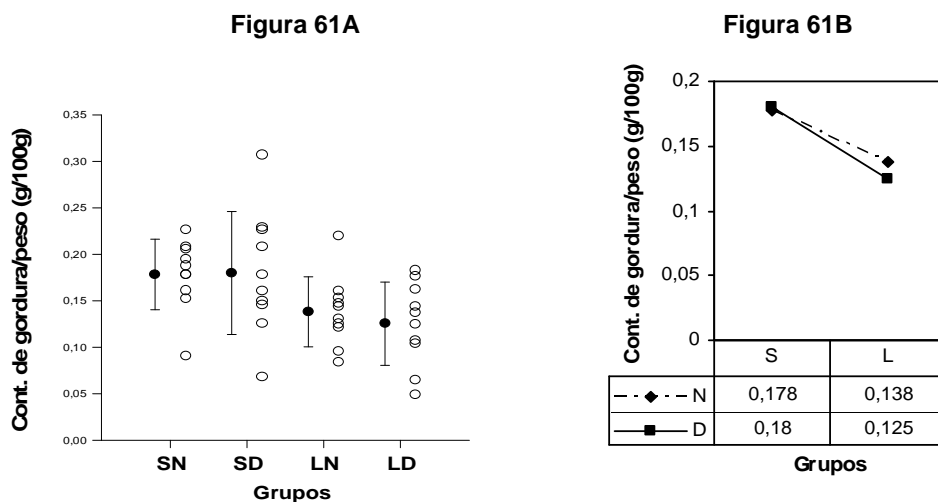
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.178	0.180	0.138	0.125
Desvio Padrão (g/100g)	0.038	0.066	0.038	0.045
Coefficiente de Variação (%)	21.29	36.78	27.32	35.84
Amplitude de Variação (g/100g)	0.136	0.239	0.136	0.134
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.226 / 0.091	0.307 / 0.068	0.220 / 0.084	0.183 / 0.049
Mediana (g/100g)	0.183	0.169	0.137	0.131
25º Percentil (g/100g)	0.161	0.146	0.121	0.104
75º Percentil (g/100g)	0.206	0.226	0.153	0.163
Distância Interquartil (g/100g)	0.045	0.080	0.032	0.059

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 61: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do intestino delgado/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 61A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do intestino delgado/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 61B: representação das médias do conteúdo de gordura do intestino delgado/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.004: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.715: não significativo
 Interação: p = 0.641: não significativo

A colestase associou-se a menor conteúdo de gordura do intestino delgado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 62: Análise descritiva do **peso fresco do baço** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	0.687	0.699	1.597	1.463
Desvio Padrão (g)	0.080	0.155	0.649	0.383
Coefficiente de Variação (%)	11.63	22.17	40.64	26.18
Amplitude de Variação (g)	0.215	0.402	1.977	1.208
Valor máximo (g)/Valor mínimo (g)	0.787 / 0.572	0.873 / 0.472	2.669 / 0.692	2.207 / 0.999
Mediana (g)	0.699	0.688	1.703	1.393
25º Percentil (g)	0.601	0.541	1.014	1.130
75º Percentil (g)	0.761	0.854	1.987	1.660
Distância Interquartil (g)	0.160	0.313	0.973	0.530

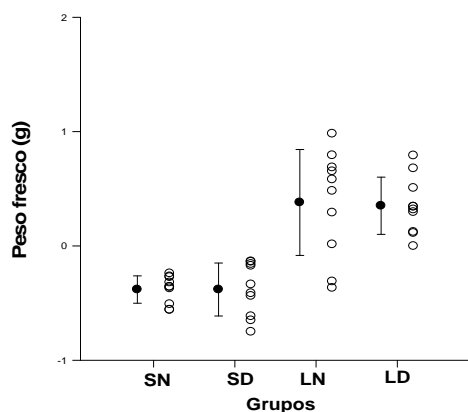
1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 62: Análise estatística comparativa do **peso fresco do baço** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 62A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do baço (gramas), transformados em 1.0/, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

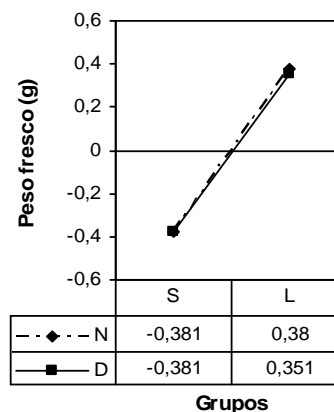
Figura 62B: representação das médias do peso fresco do baço (gramas), transformadas em 1.0/, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 62A



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.878$:. não significativo
 Interação: $p = 0.875$:. não significativo

Figura 62B



A colestase associou-se a maior peso fresco do baço, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 63: Análise descritiva do **teor de água do baço (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

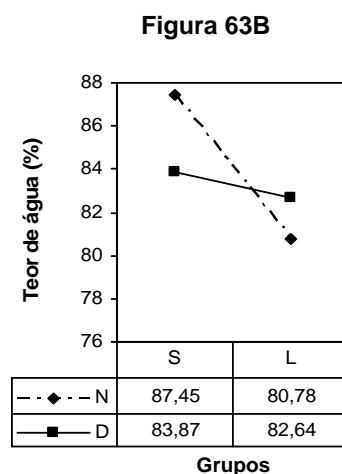
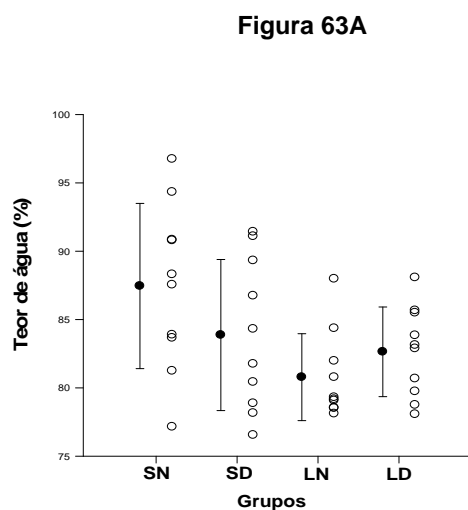
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	87.45	83.87	77.52	82.64
Desvio Padrão (%)	6.044	5.527	10.802	3.280
Coefficiente de Variação (%)	6.911	6.950	13.93	3.969
Amplitude de Variação (%)	19.59	14.87	39.84	10.00
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	96.74 / 77.15	91.42 / 76.55	87.98 / 48.14	88.08 / 78.07
Mediana (%)	87.927	83.034	79.120	83.011
25º Percentil (%)	83.660	78.872	78.520	79.745
75º Percentil (%)	90.841	89.322	81.975	85.495
Distância Interquartil (%)	7.181	10.45	3.455	5.750

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 63: Análise estatística comparativa do **teor de água do baço (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 63A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do baço (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 63B: representação das médias do teor de água do baço (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.012$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.563$: não significativo
 Interação: $p = 0.075$: não significativo

A colestase associou-se a menor teor de água do baço, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 64: Análise estatística descritiva do **conteúdo de água do baço/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	0.254	0.270	0.745	0.712
Desvio Padrão (g)	0.0271	0.0532	0.306	0.225
Coefficiente de Variação (%)	10.67	19.70	41.07	31.60
Amplitude de Variação (g)	0.091	0.181	0.956	0.742
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	0.298 / 0.206	0.368 / 0.187	1.172 / 0.216	1.160 / 0.418
Mediana (g)	0.249	0.264	0.758	0.670
25ª Percentil (g)	0.244	0.257	0.521	0.549
75ª Percentil (g)	0.273	0.296	1.045	0.770
Distância Interquartil (g)	0.029	0.039	0.524	0.221

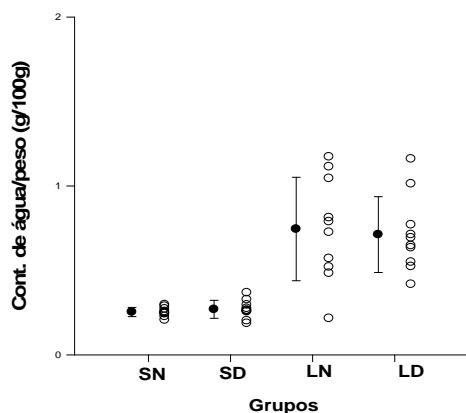
1 - grupo sem colestase tratado com 0.2g de ácido fólico/peso do animal; 2 - grupo sem colestase tratado com 0.4g de ácido fólico/peso do animal; 3 - grupo com colestase tratado com 0.2g de ácido fólico/peso do animal; 4- grupo com colestase tratado com 0.4g de ácido fólico/peso do animal.

Figura 64: Análise estatística comparativa do **conteúdo de água do baço/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 64A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do baço/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

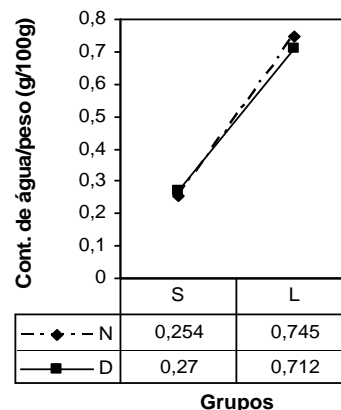
Figura 64B: representação das médias do conteúdo de água do baço/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 64A



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.765$: não significativo
 Interação: $p = 0.850$: não significativo

Figura 64B



A colestase associou-se a maior conteúdo de água do baço/peso animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 65: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do baço (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

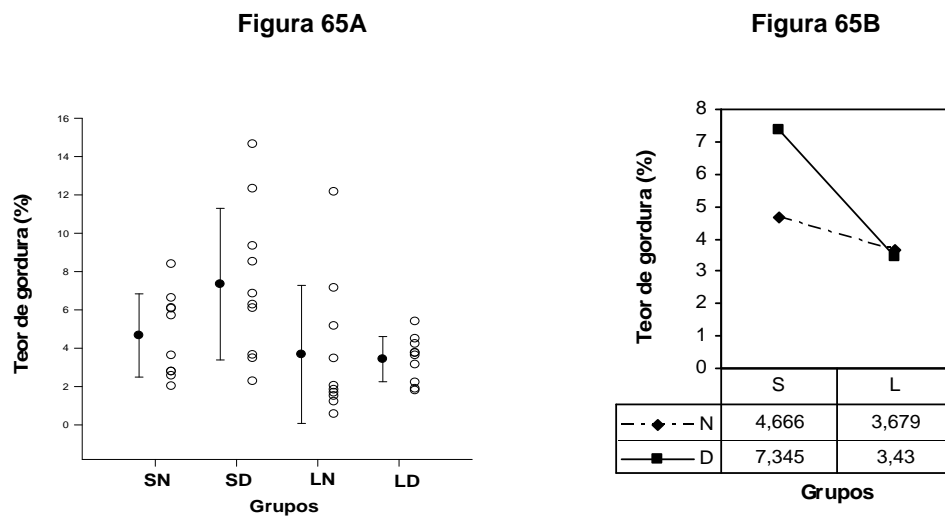
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	4.666	7.345	3.679	3.430
Desvio Padrão (g)	2.171	3.955	3.602	1.178
Coefficiente de Variação (%)	46.53	53.85	97.91	34.34
Amplitude de Variação (g)	6.369	12.37	11.60	3.603
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	8.390 / 2.021	14.65 / 2.277	12.16 / 0.565	5.398 / 1.794
Mediana (g)	4.665	6.561	1.939	3.685
25º Percentil (g)	2.782	3.653	1.510	2.217
75º Percentil (g)	6.105	9.338	5.163	4.225
Distância Interquartil (g)	3.323	5.685	3.653	2.008

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 65: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do baço (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 65A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do baço (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 65B: representação das médias do teor de gordura do baço (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.012$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.200$: não significativo
 Interação: $p = 0.125$: não significativo

A colestase associou-se a menor teor de gordura do baço, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 66: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do baço/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g/100g)	0.014	0.023	0.026	0.030
Desvio Padrão (g/100g)	0.007	0.011	0.015	0.017
Coefficiente de Variação (%)	47.88	48.03	59.23	58.39
Amplitude de Variação (g/100g)	0.012	0.035	0.046	0.059
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.023 / 0.005	0.041 / 0.006	0.055 / 0.008	0.075 / 0.016
Mediana (g/100g)	0.013	0.023	0.019	0.024
25º Percentil (g/100g)	0.007	0.015	0.016	0.021
75º Percentil (g/100g)	0.019	0.029	0.034	0.031
Distância Interquartil (/100g)	0.011	0.014	0.018	0.009

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 66: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do baço/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 66A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do baço (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 66B: representação das médias do conteúdo de gordura do baço (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 71A

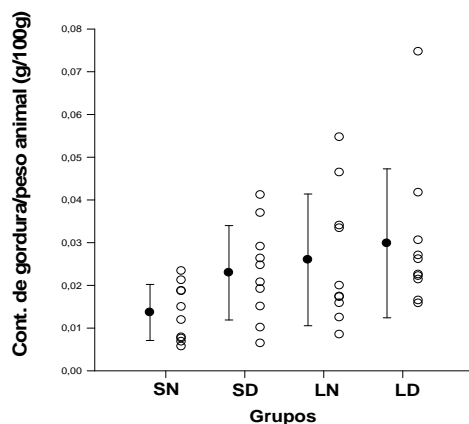
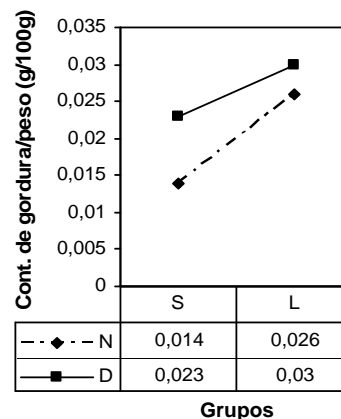


Figura 71B



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.028$:. significativo
 (SN + LN) ~ (SD + LD) $p = 0.126$:. não significativo
 Interação: $p = 0.522$:. não significativo

A colestase associou-se a maior conteúdo de gordura do baço, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 67: Análise estatística descritiva do **peso fresco do músculo** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

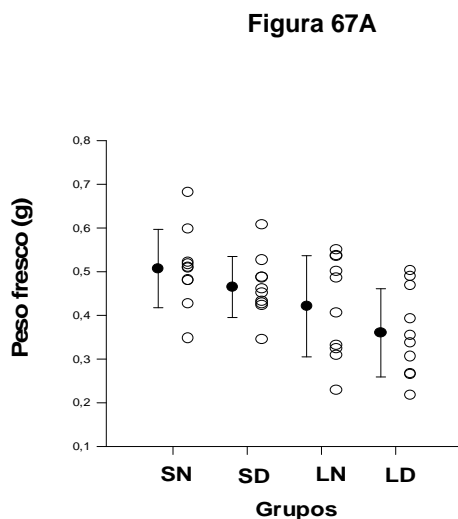
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	0.507	0.465	0.421	0.360
Desvio Padrão (g)	0.090	0.070	0.116	0.101
Coefficiente de Variação (%)	17.69	15.03	27.55	28.06
Amplitude de Variação (g)	0.334	0.263	0.321	0.286
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	0.682 / 0.348	0.608 / 0.345	0.550 / 0.229	0.503 / 0.217
Mediana (g)	0.509	0.456	0.446	0.346
25º Percentil (g)	0.480	0.428	0.324	0.266
75º Percentil (g)	0.522	0.488	0.535	0.469
Distância Interquartil (g)	0.042	0.060	0.211	0.203

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

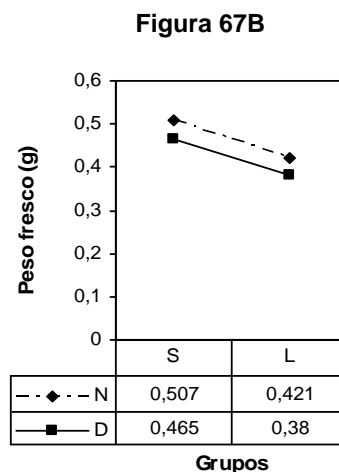
Figura 67: Análise estatística comparativa do **peso fresco do músculo** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 67A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do peso fresco do músculo (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 67B: representação das médias do peso fresco do músculo (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.003$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.097$: não significativo
 Interação: $p = 0.763$: não significativo



A colestase associou-se a menor peso fresco do músculo, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico sobre a colestase.

Tabela 68: Análise estatística descritiva do **teor de água do músculo (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

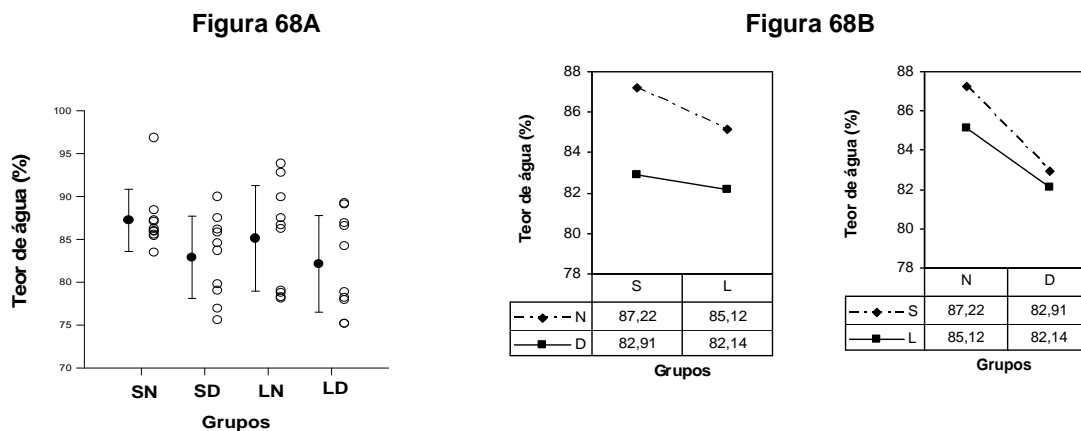
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (%)	87.22	82.91	85.12	82.14
Desvio Padrão (%)	3.626	4.796	6.152	5.631
Coefficiente de Variação (%)	4.157	5.784	7.228	6.855
Amplitude de Variação (%)	13.35	14.36	15.72	14.02
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	96.84 / 83.49	89.97 / 75.61	93.83 / 78.11	89.22 / 75.20
Mediana (%)	86.12	84.14	86.47	81.56
25º Percentil (%)	85.57	79.02	78.77	77.93
75º Percentil (%)	87.23	86.16	89.90	86.91
Distância Interquartil (%)	1.657	7.133	11.13	8.987

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 68: Análise estatística comparativa do **teor de água do músculo (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 68A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do músculo (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 68B: representação das médias do teor de água do músculo (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.384$: não significativo

(SN+LN) > (SD+LD) $p = 0.031$: significativo

Interação: $p = 0.684$: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico associou-se à diminuição do teor de água do músculo, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 69: Análise descritiva do **conteúdo de água do músculo/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

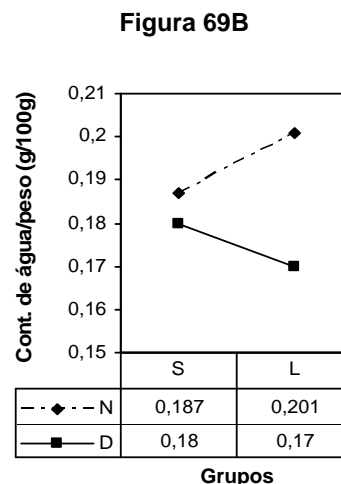
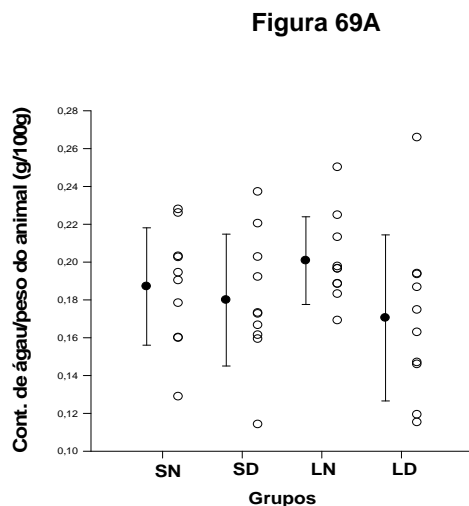
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.187	0.180	0.201	0.170
Desvio Padrão (g/100g)	0.031	0.035	0.023	0.044
Coefficiente de Variação (%)	16.58	19.39	11.54	25.82
Amplitude de Variação (g/100g)	0.192	0.173	0.196	0.169
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.228 / 0.129	0.237 / 0.114	0.250 / 0.169	0.266 / 0.115
Mediana (g/100g)	0.099	0.123	0.081	0.151
25º Percentil (g/100g)	0.160	0.161	0.188	0.146
75º Percentil (g/100g)	0.203	0.203	0.213	0.193
Distância Interquartil (g/100g)	0.043	0.042	0.025	0.047

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 69: Análise estatística comparativa do **conteúdo de água do músculo/peso do animal** (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 69A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do músculo/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 69B: representação das médias do conteúdo de água do músculo/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.846.: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.091.: não significativo

Interação: p = 0.290.: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 70: Análise estatística descritiva do **teor de gordura do músculo (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

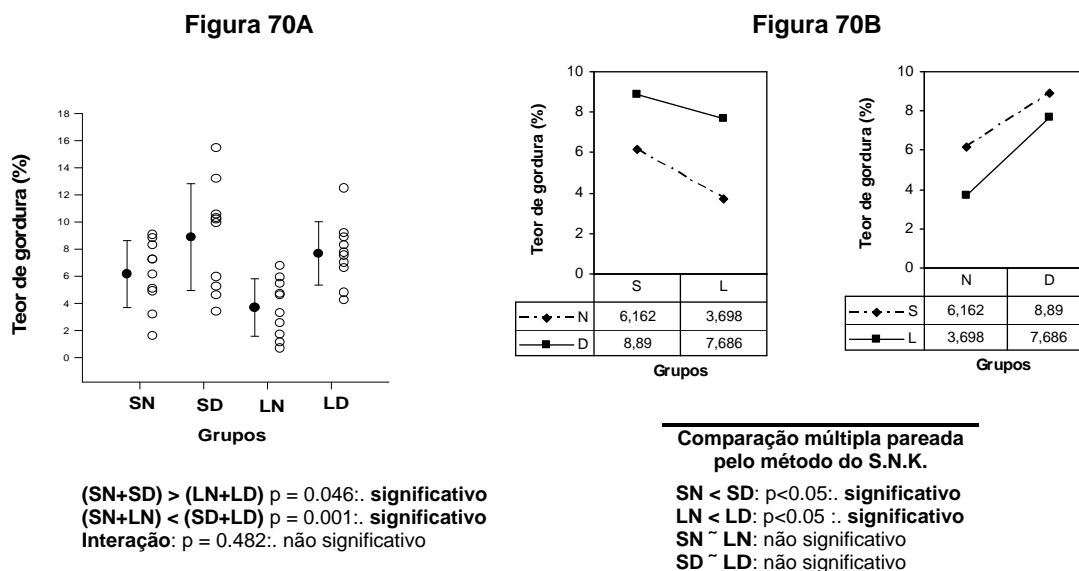
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (%)	6.162	8.890	3.698	7.686
Desvio Padrão (%)	2.469	3.937	2.118	2.334
Coefficiente de Variação (%)	40.07	44.29	57.27	30.37
Amplitude de Variação (%)	6.692	10.060	3.972	7.643
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	9.065 / 1.605	15.45 / 3.391	6.786 / 0.689	12.49 / 4.255
Mediana (%)	7.461	12.06	6.097	8.234
25º Percentil (%)	4.899	5.261	1.720	6.612
75º Percentil (%)	8.314	10.582	5.472	8.898
Distância Interquartil (%)	3.415	5.321	3.752	2.286

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 70: Análise estatística comparativa do **teor de gordura do músculo (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 70A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do músculo (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 70B: representação das médias do teor de gordura do músculo (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor teor de gordura do músculo, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico associou-se a maior teor de gordura, tanto na presença quanto na ausência de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 71: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do músculo/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

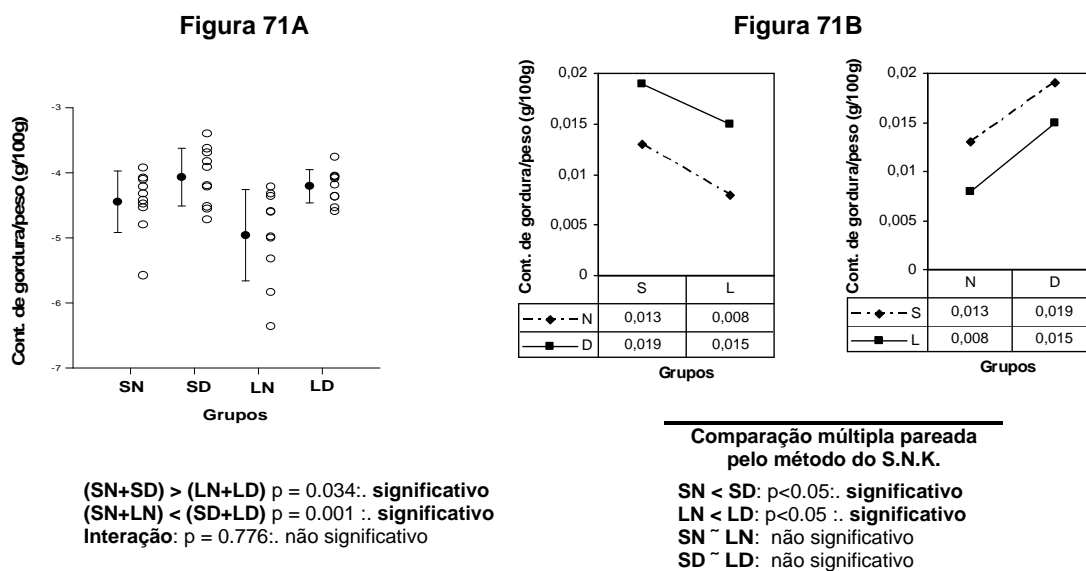
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.013	0.019	0.008	0.015
Desvio Padrão (g/100g)	0.005	0.008	0.004	0.004
Coefficiente de Variação (%)	36.38	42.99	53.27	25.69
Amplitude de Variação (g/100g)	0.0126	0.0175	0.00845	0.0160
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.020 / 0.004	0.033 / 0.009	0.015 / 0.002	0.023 / 0.010
Mediana (g/100g)	0.016	0.024	0.013	0.013
25º Percentil (g/100g)	0.011	0.011	0.005	0.013
75º Percentil (g/100g)	0.016	0.025	0.013	0.017
Distância Interquartil (g/100g)	0.006	0.014	0.008	0.004

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 71: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do músculo/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 71A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do músculo/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 71B: representação das médias do conteúdo de gordura do músculo/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor conteúdo de gordura do músculo, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico associou-se a maior conteúdo de gordura, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 72: Análise estatística descritiva do **balanço nitrogenado** (gramas de N₂) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

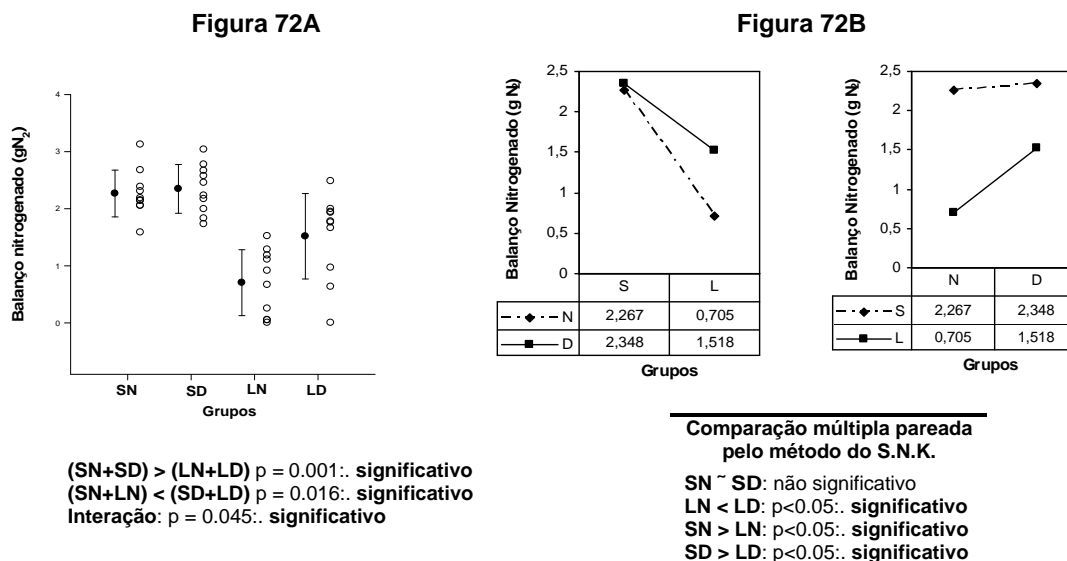
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	2.267	2.348	0.705	1.518
Desvio Padrão (g)	0.410	0.427	0.577	0.749
Coefficiente de Variação (%)	18.08	18.18	81.84	49.34
Amplitude de Variação (g)	1.539	1.305	1.518	2.482
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	3.126 / 1.586	3.038 / 1.733	1.522 / 0.004	2.486 / 0.004
Mediana (g)	2.168	2.345	0.792	1.771
25º percentil (g)	2.056	1.996	0.053	0.970
75º percentil (g)	2.386	2.667	1.184	1.947
Distância Interquartil (g)	0.33	0.671	1.131	0.977

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 72: Análise estatística comparativa do **balanço nitrogenado** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 72A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do balanço nitrogenado (gramas de N₂) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 72B: representação das médias do balanço nitrogenado (gramas de N₂) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor balanço nitrogenado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico associou-se a maior balanço nitrogenado, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementação com o ácido fólico aumentou o balanço nitrogenado na presença de colestase.

Tabela 73: Análise estatística descritiva do **balanço de gordura** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

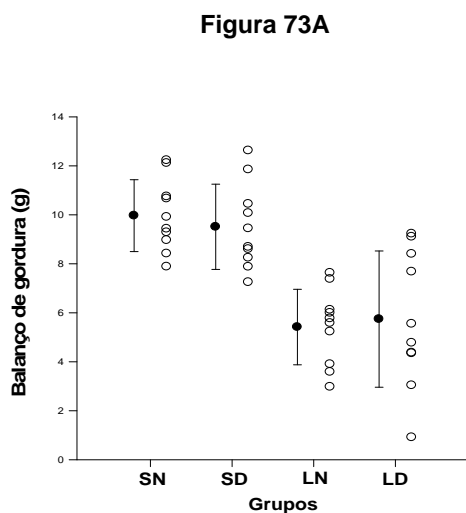
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	9.966	9.510	5.418	5.742
Desvio Padrão (g)	1.466	1.740	1.541	2.782
Coefficiente de Variação (%)	14.71	18.30	28.44	48.45
Amplitude de Variação (g)	4.350	5.378	4.654	8.312
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	12.23 / 7.883	12.63 / 7.250	7.631 / 2.977	9.230 / 0.918
Mediana (g)	9.672	9.068	5.675	5.162
25º percentil (g)	8.967	8.248	3.902	4.348
75º percentil (g)	10.75	10.44	6.121	8.404
Distância Interquartil (g)	1.783	2.192	2.219	4.056

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

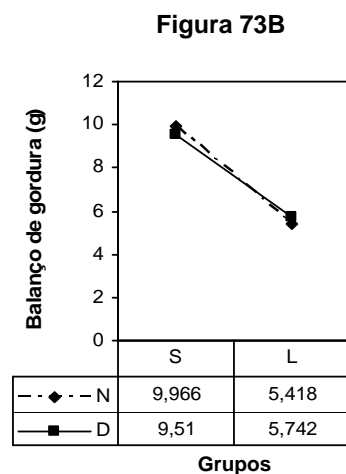
Figura 73: Análise estatística comparativa do **balanço de gordura** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 73A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do balanço de gordura (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 73B: representação das médias do balanço de gordura (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.916$: não significativo
 Interação: $p = 0.532$: não significativo



A colestase associou-se a menor balanço de gordura, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 74: Análise estatística descritiva do **aproveitamento de gordura** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

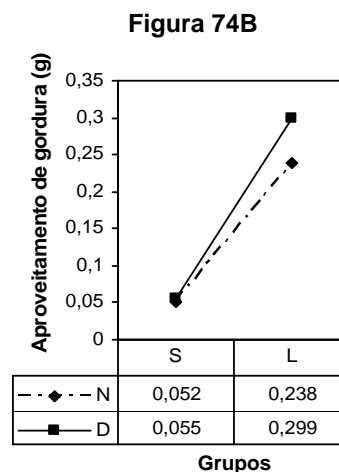
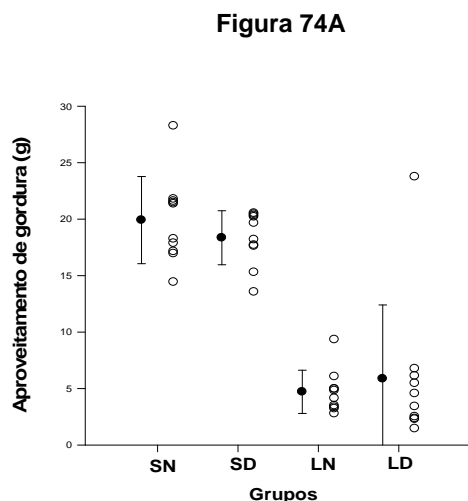
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g)	0.052	0.055	0.238	0.299
Desvio Padrão (g)	0.009	0.008	0.076	0.188
Coefficiente de Variação (%)	17.31	14.54	31.93	62.88
Amplitude de Variação (g)	0.034	0.025	0.252	0.641
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	0.069 / 0.035	0.074 / 0.049	0.359 / 0.107	0.684 / 0.042
Mediana (g)	0.051	0.053	0.224	0.256
25º percentil (g)	0.046	0.049	0.201	0.163
75º percentil (g)	0.058	0.057	0.299	0.424
Distância Interquartil (g)	0.012	0.008	0.098	0.261

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 74: Análise estatística comparativa do **aproveitamento de gordura** (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 74A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do aproveitamento de gordura (gramas), transformados em 1.0/, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 74B: representação das médias do aproveitamento de gordura (gramas), transformados em 1.0/, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.876$:. não significativo
 Interação: $p = 0.301$:. não significativo

A colestase associou-se a menor aproveitamento de gordura, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 75: Análise estatística descritiva do *aproveitamento da dieta* (gramas de peso/calorias) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

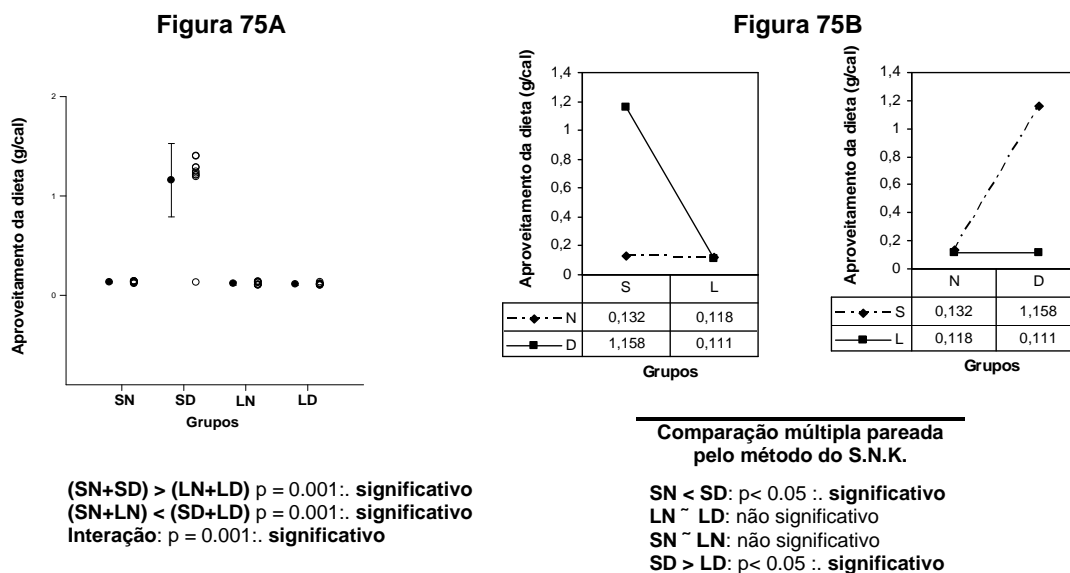
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/cal)	0.132	1.158	0.118	0.111
Desvio Padrão (g/cal)	0.008	0.370	0.16	0.010
Coefficiente de Variação (%)	6.061	31.95	135.6	9.009
Amplitude de Variação (g/cal)	0.026	1.277	0.039	0.034
Valor máximo (g/cal) / Valor mínimo (g/cal)	0.142 / 0.116	1.403 / 0.126	0.139 / 0.100	0.133 / 0.100
Mediana (g/cal)	0.135	1.236	0.188	0.110
25º Percentil (g/cal)	0.126	1.208	0.104	0.103
75º Percentil (g/cal)	0.139	1.287	0.131	0.115
Distância Interquartil (g/cal)	0.013	0.079	0.027	0.012

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 75: Análise estatística comparativa do *aproveitamento da dieta* (gramas de peso/calorias) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 75A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do aproveitamento da dieta (gramas de peso/calorias) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 751B: representação das médias do aproveitamento da dieta (gramas de peso/calorias) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



A colestase associou-se a menor aproveitamento da dieta, independentemente da suplementa o ou não de ácido fólico. A suplementa o de ácido fólico associou-se a maior aproveitamento da dieta, independentemente da presença ou não de colestase. A suplementa o com o ácido fólico influenciou sobre o aumentou do aproveitamento da dieta na ausência de colestase.

Tabela 76: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de vitamina A** ($\mu\text{m/L}$) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média ($\mu\text{m/L}$)	1.700	2.088	1.436	0.609
Desvio Padrão ($\mu\text{m/L}$)	0.653	0.536	0.576	0.373
Coefficiente de Variação (%)	38.41	25.67	40.11	61.25
Amplitude de Variação ($\mu\text{m/L}$)	1.765	1.931	1.859	1.057
Valor máximo ($\mu\text{m/L}$) / Valor mínimo ($\mu\text{m/L}$)	2.629 / 0.863	2.879 / 0.948	2.246 / 0.387	1.280 / 0.223
Mediana ($\mu\text{m/L}$)	1.682	2.195	1.436	0.468
25º Percentil ($\mu\text{m/L}$)	1.125	1.726	1.149	0.355
75º Percentil ($\mu\text{m/L}$)	2.241	2.400	1.829	0.847
Distância Interquartil ($\mu\text{m/L}$)	1.116	0.674	0.680	0.492

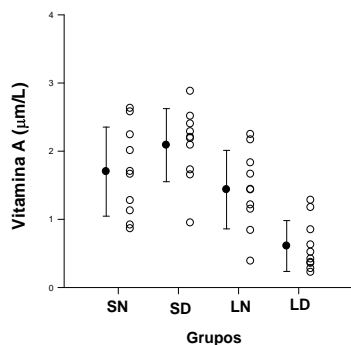
1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 76: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de vitamina A** ($\mu\text{m/L}$) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 76A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de vitamina A ($\mu\text{m/L}$) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

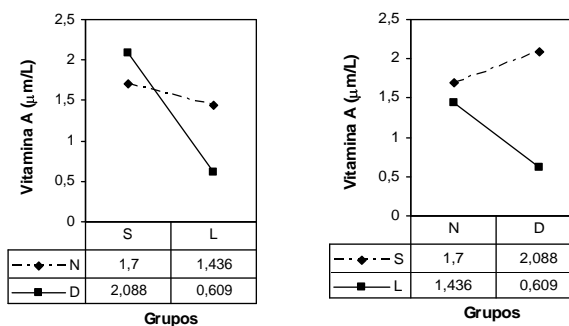
Figura 76B: representação das médias da concentração sérica de vitamina A ($\mu\text{m/L}$) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 76A



(SN+SD) > (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.210$: não significativo
 Interação: $p = 0.001$: **significativo**

Figura 76B



Comparação múltipla pareada pelo método do S.N.K.

SN ~ SD: não significativo
 LN > LD: $p < 0.05$: **significativo**
 SN ~ LN: não significativo
 SD > LD: $p < 0.05$: **significativo**

A colestase associou-se a menor concentração sérica de vitamina A, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Na presença de colestase sem suplementação de ácido fólico houve diminuição nos níveis séricos de vitamina A e a suplementação de ácido fólico acentuou a queda dos níveis desta.

Tabela 77: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de vitamina E** ($\mu\text{m/L}$) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

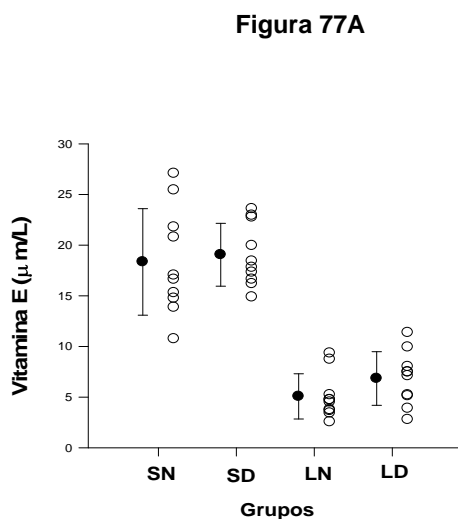
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média ($\mu\text{m/L}$)	18.35	19.05	5.074	6.841
Desvio Padrão ($\mu\text{m/L}$)	5.261	3.104	2.234	2.648
Coefficiente de Variação (%)	28.67	16.29	44.03	38.71
Amplitude de Variação ($\mu\text{m/L}$)	16.325	8.703	6.789	8.590
Valor máximo ($\mu\text{m/L}$) / Valor mínimo ($\mu\text{m/L}$)	27.08 / 10.76	23.59 / 14.89	9.350 / 2.561	11.37 / 2.783
Mediana ($\mu\text{m/L}$)	16.833	18.118	4.622	7.288
25º Percentil ($\mu\text{m/L}$)	14.757	16.634	3.667	5.124
75º Percentil ($\mu\text{m/L}$)	21.794	22.768	5.231	8.013
Distância Interquartil ($\mu\text{m/L}$)	7.037	6.134	1.564	2.889

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

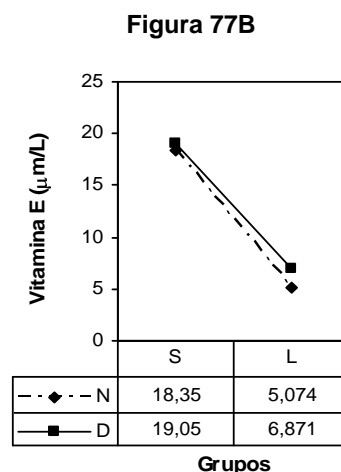
Figura 77: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de vitamina E** ($\mu\text{m/L}$) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 77A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de vitamina E ($\mu\text{m/L}$) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 77B: representação das médias da concentração sérica de vitamina E ($\mu\text{m/L}$) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) $p < 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.272$: não significativo
 Interação: $p = 0.636$: não significativo



A colestase associou-se a menor concentração sérica de vitamina E, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 78: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de Colesterol total** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (mg/dL)	81.7	80.1	125.3	153.0
Desvio Padrão (mg/dL)	10.45	9.445	25.79	24.06
Coefficiente de Variação (%)	12.79	11.79	20.58	15.72
Amplitude de Variação (mg/dL)	33.0	30.0	85.0	68.0
Valor máximo (mg/dL) / Valor mínimo (mg/dL)	97.0 / 64.0	95.0 / 65.0	157.0 / 72.0	186.0 / 118.0
Mediana (mg/dL)	82.0	76.5	131.0	151.0
25º Percentil (mg/dL)	75.0	75.0	115.0	134.0
75º Percentil (mg/dL)	87.0	89.0	141.0	175.0
Distância Interquartil (mg/dL)	12.0	14.0	26.0	41.0

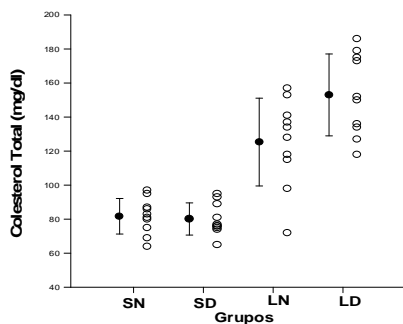
1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 78: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de Colesterol total** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49ª dia de vida.

Figura 78A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica do colesterol total (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

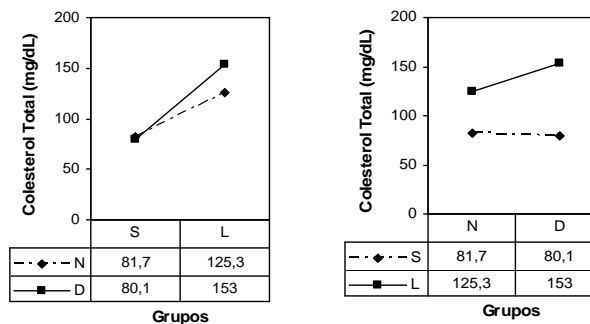
Figura 78B: representação das médias da concentração sérica do colesterol total (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 78A



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$: **significativo**
 (SN+LN) < (SD+LD) $p = 0.036$: **significativo**
 Interação: $p = 0.020$: **significativo**

Figura 78B



comparação múltipla pareada pelo método do S.N.K.

SN ~ SD: não significativo
 LN < LD: $p < 0.05$: **significativo**
 SN < LN: $p < 0.05$: **significativo**
 SD < LD: $p < 0.05$: **significativo**

A colestase associou-se a maior concentração sérica do colesterol total, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. A suplementação de ácido fólico associou-se a maior concentração sérica do colesterol total, independentemente da presença ou não de colestase. Na colestase sem suplementação de ácido fólico houve elevação dos níveis séricos de colesterol total e a administração do suplemento de ácido fólico acentuou o aumento do colesterol total.

Tabela 79: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de HDL-colesterol** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

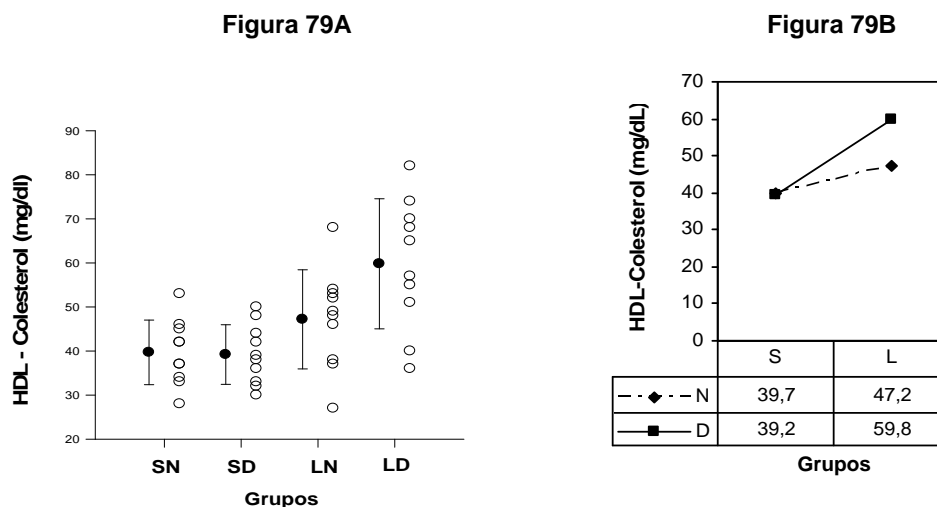
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (mg/dL)	39.7	39.2	47.2	59.8
Desvio Padrão (mg/dL)	7.334	6.763	11.24	14.76
Coefficiente de Variação (%)	18.47	17.25	23.81	24.68
Amplitude de Variação (mg/dL)	25.0	20.0	41.0	46.0
Valor máximo (mg/dL) / Valor mínimo (mg/dL)	53.0 / 28.0	50.0 / 30.0	68.0 / 27.0	82.0 / 36.0
Mediana (mg/dL)	39.5	38.5	48.5	61.0
25º Percentil (mg/dL)	34.0	33.0	38.0	51.0
75º Percentil (mg/dL)	45.0	44.0	53.0	70.0
Distância Interquartil (mg/dL)	11.0	11.0	15.0	19.0

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 79: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de HDL-colesterol** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 79A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de HDL-colesterol (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 79B: representação das médias da concentração sérica de HDL-colesterol (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.078: **não significativo**
 Interação: p = 0.057: **não significativo**

A colestase associou-se a maior concentração sérica de HDL-colesterol, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 80: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de triglicérides** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestatase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

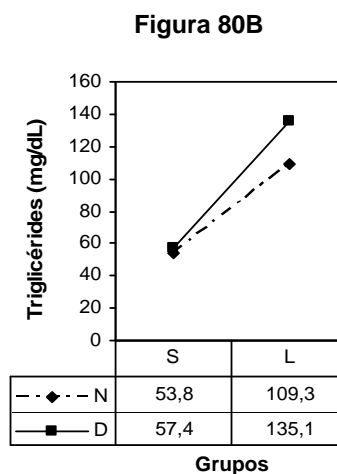
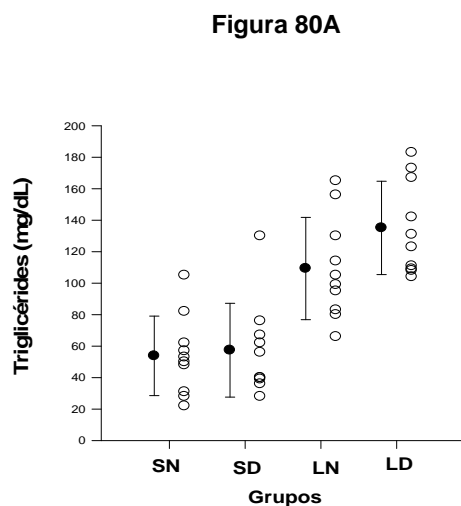
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (mg/dL)	53.8	57.4	109.3	135.1
Desvio Padrão (mg/dL)	25.25	29.81	32.47	29.67
Coefficiente de Variação (%)	46.93	51.93	29.71	21.96
Amplitude de Variação (mg/dL)	83.0	102.0	99.0	79.0
Valor máximo (mg/dL) / Valor mínimo (mg/dL)	105.0 / 22.0	130.0 / 28.0	165.0 / 66.0	183.0 / 104.0
Mediana (mg/dL)	51.5	48.0	102.0	127.0
25º Percentil (mg/dL)	31.0	39.0	83.0	109.0
75º Percentil (mg/dL)	62.0	67.0	130.0	167.0
Distância Interquartil (mg/dL)	31.0	28.0	47.0	58.0

1 - grupo sem colestatase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestatase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestatase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestatase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 80: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de triglicérides** (mg/dL) em ratos com presença ou ausência de colestatase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 80A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de triglicérides (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 80B: representação das médias da concentração sérica de triglicérides (mg/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.123$:. **não significativo**
 Interação: $p = 0.241$:. **não significativo**

A colestatase associou-se a maior concentração sérica de triglicérides, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestatase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestatase.

Tabela 81: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de Proteína total** (g/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

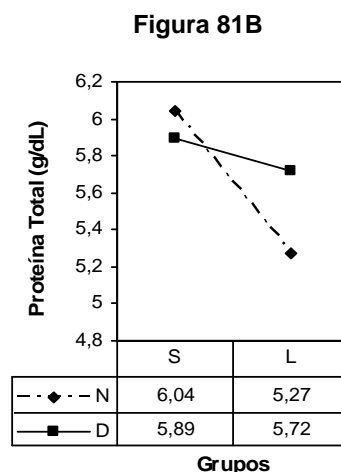
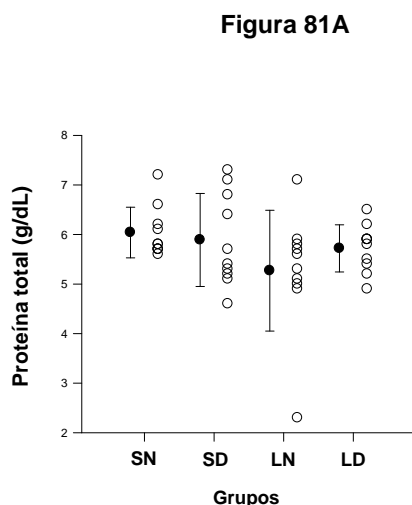
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dL)	6.04	5.89	5.27	5.72
Desvio Padrão (g/dL)	0.51	0.939	1.219	0.476
Coefficiente de Variação (%)	8.444	15.94	23.13	8.322
Amplitude de Variação (g/dL)	1.6	2.7	4.8	1.6
Valor máximo (g/dL) / Valor mínimo (g/dL)	7.2 / 5.6	7.3 / 4.6	7.1 / 2.3	6.5 / 4.9
Mediana (g/dL)	5.8	5.55	5.45	5.85
25º Percentil (g/dL)	5.7	5.2	5.0	5.4
75º Percentil (g/dL)	6.2	6.8	5.8	5.9
Distância Interquartil (g/dL)	0.5	1.6	0.8	0.5

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 81: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de Proteína total** (g/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 81A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de proteína total (g/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 81B: representação das médias da concentração sérica de proteína total (g/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.087$ ∴ não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.578$ ∴ não significativo

Interação: $p = 0.269$ ∴ não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 82: Análise estatística descritiva da **concentração sérica de albumina** (g/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

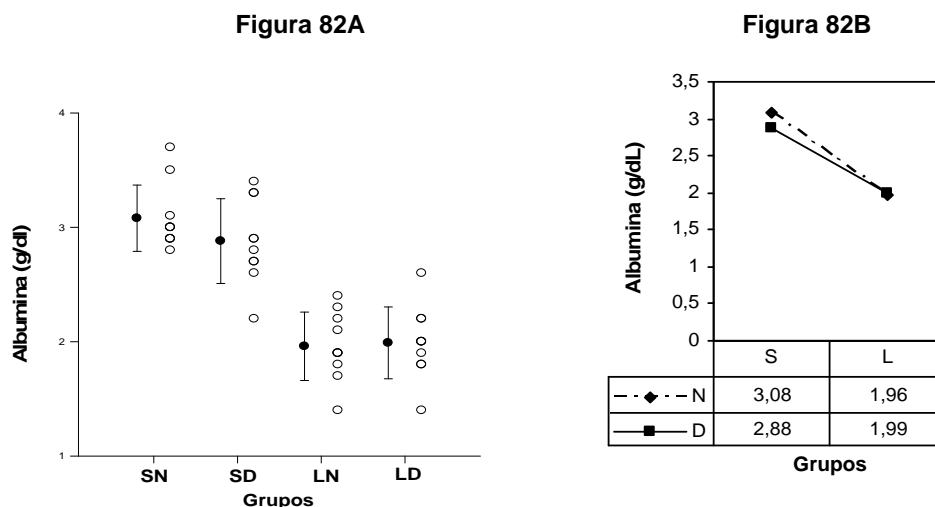
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/dL)	3.080	2.880	1.960	1.990
Desvio Padrão (g/dL)	0.290	0.371	0.299	0.314
Coefficiente de Variação (%)	9.415	12.88	15.25	15.78
Amplitude de Variação (g/dL)	0.9	1.2	1.0	1.2
Valor máximo (g/dL) / Valor mínimo (g/dL)	3.7/ 2.8	3.4 / 2.2	2.4 / 1.4	2.6 / 1.4
Mediana (g/dL)	3.0	2.85	1.9	2.0
25º Percentil (g/dL)	2.9	2.7	1.8	1.8
75º Percentil (g/dL)	3.1	3.3	2.2	2.2
Distância Interquartil (g/dL)	27.7	25.5	17.4	0.4

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 82: Análise estatística comparativa da **concentração sérica de albumina** (g/dL) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 82A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da concentração sérica de albumina (g/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 82B: representação das médias da concentração sérica de albumina (g/dL) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 ∴ **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.406 ∴ não significativo
 Interação: p = 0.263 ∴ não significativo

A colestase associou-se a menor concentração sérica de albumina, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

TABELA R2: Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas ao aproveitamento nutricional

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Peso fresco da carcaça (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.265 não significativo	p = 0.319 não significativo	SN: 185,6 SD: 170,0 LN: 120,6 LD: 119,7
Teor de água da carcaça (%)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.373 não significativo	p = 0.021: significativo (SN<SD): significativo (LN~LD): não significativo (SN<LN): significativo (SD<LD): significativo	SN: 61,41 SD: 63,49 LN: 67,28 LD: 66,33
Conteúdo de água da carcaça (g/100g de peso animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.656 não significativo	p = 0.026: significativo (SN~SD) não significativo (LN~LD) não significativo (SN>LN) significativo (SD>LD) significativo	SN: 48,04 SD: 49,62 LN: 46,23 LD: 45,17
Teor de gordura da carcaça (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.373 não significativo	p = 0.021: significativo (SN>SD): significativo (LN~LD): não significativo (SN>LN): significativo (SD>LD): significativo	SN: 16,05 SD: 13,38 LN: 8,553 LD: 9,384
Conteúdo de gordura da carcaça (g/100g de peso do animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.221 não significativo	p = 0.030: significativo (SN>SD): significativo (LN~LD): não significativo (SN>LN): significativo (SD>LD): significativo	SN: 12,56 SD: 10,48 LN: 5,892 LD: 6,491
Peso fresco da carcaça (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.265 não significativo	p = 0.319 não significativo	SN: 185,6 SD: 170,0 LN: 120,6 LD: 119,7
Teor de água da carcaça (%)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.373 não significativo	p = 0.021: significativo (SN<SD): significativo (LN~LD): não significativo (SN<LN): significativo (SD<LD): significativo	SN: 61,41 SD: 63,49 LN: 67,28 LD: 66,33
Conteúdo de nitrogênio da carcaça (mg)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.008 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.063 não significativo	p = 0.661 não significativo	SN: 16,58 SD: 15,01 LN: 14,42 LD: 13,44
Peso fresco do coração (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.038 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.073 não significativo	p = 0.737 não significativo	SN: 0,915 SD: 0,838 LN: 0,827 LD: 0,774

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Teor de água do coração (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.907 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.868 não significativo	p = 0.048: significativo (SN~SD): não significativo (LN~LD): não significativo (SN~LN): não significativo (SD~LD): não significativo	SN: 86,11 SD: 83,26 LN: 83,19 LD: 86,54
Conteúdo de água do coração (g/100g do peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) > (SD+LD) p=0.569 não significativo	p = 0.838 não significativo	SN: 0,333 SD: 0,322 LN: 0,396 LD: 0,391
Teor de gordura do coração (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.774 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.096 não significativo	p = 0.375 não significativo	Logaritmo SN: 1,020 SD: 1,504 LN: 1,133 LD: 1,284
Conteúdo de gordura do coração (g/100g do peso animal)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.986 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.132 não significativo	p = 0.126 não significativo	SN: 0,012 SD: 0,023 LN: 0,017 LD: 0,017
Peso fresco do estômago (g)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.181 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.491 não significativo	p = 0.955 não significativo	SN: 1,080 SD: 1,044 LN: 1,006 LD: 0,963
Teor de água do estômago (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.123 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.998 não significativo	p = 0.513 não significativo	SN: 82,73 SD: 81,63 LN: 84,26 LD: 85,36
Conteúdo de água do estômago (g/100g de peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.789 não significativo	p = 0.494 não significativo	SN: 0,377 SD: 0,401 LN: 0,485 LD: 0,474
Teor de gordura do estômago (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.243 não significativo	p = 0.769 não significativo	SN: 8,655 SD: 10,27 LN: 4,976 LD: 5,950
Conteúdo de gordura do estômago (g/100g do peso animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.013 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.161 não significativo	p = 0.821 não significativo	SN: 0,039 SD: 0,048 LN: 0,027 LD: 0,033
Peso fresco do rim (g)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.439 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.156 não significativo	p = 0.881 não significativo	SN: 1,848 SD: 1,746 LN: 1,922 LD: 1,796
Teor de água do rim (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.307 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.589 não significativo	p = 0.060 não significativo	SN: 81,27 SD: 79,27 LN: 78,88 LD: 80,00

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Conteúdo de água do rim (g/100g do peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.323 não significativo	p = 0.870 não significativo	SN: 0,636 SD: 0,610 LN: 0,872 LD: 0,836
Teor de gordura do rim (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.338 não significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.028 significativo (SN<SD): significativo	p = 0.324 não significativo	SN: 2,788 SD: 4,494 LN: 2,802 LD: 3,471
Conteúdo de gordura do rim (g/100g do peso animal)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.306 não significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.036 significativo (SN<SD): significativo	p = 0.340 não significativo	SN: 0,022 SD: 0,036 LN: 0,031 LD: 0,037
Peso fresco do intestino delgado (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.007 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.551 não significativo	p = 0.617 não significativo	SN: 5,984 SD: 5,957 LN: 5,335 LD: 5,031
Teor de água do intestino delgado (%)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.002 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.279 não significativo	p = 0.975 não significativo	SN: 77,35 SD: 78,12 LN: 79,66 LD: 80,38
Conteúdo de água do intestino delgado (g/100g do peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.016 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.667 não significativo	p = 0.133 não significativo	SN: 1,963 SD: 2,195 LN: 2,441 LD: 2,311
Teor de gordura do intestino delgado (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.602 não significativo	p = 0.856 não significativo	SN: 6,990 SD: 6,614 LN: 4,503 LD: 4,321
Conteúdo de gordura do intestino delgado (g/100g do peso animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.004 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.715 não significativo	p = 0.641 não significativo	SN: 0,178 SD: 0,180 LN: 0,138 LD: 0,125
Peso fresco do baço (g)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.878 não significativo	p = 0.875 não significativo	Logaritmo SN: -0,381 SD: -0,381 LN: 0,380 LD: 0,351
Teor de água do baço (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.012 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.563 não significativo	p = 0.075 não significativo	SN: 87,45 SD: 83,87 LN: 77,52 LD: 82,64
Conteúdo de água do baço (g/100g de peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.765 não significativo	p = 0.850 não significativo	SN: 0,254 SD: 0,270 LN: 0,745 LD: 0,712

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = p<0.05

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Teor de gordura do baço (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.012 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.200 não significativo	p = 0.125 não significativo	SN: 4,666 SD: 7,345 LN: 3,679 LD: 3,430
Conteúdo de gordura do baço (g/100g de peso do animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.028 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.126 não significativo	p = 0.522 não significativo	SN: 0,014 SD: 0,023 LN: 0,026 LD: 0,030
Peso fresco do músculo (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.003 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.097 não significativo	p = 0.763 não significativo	SN: 0,507 SD: 0,465 LN: 0,421 LD: 0,360
Teor de água do músculo (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.384 não significativo	(SN+LN) > (SD+LD) p = 0.031 significativo	p = 0.684 não significativo	SN: 87,22 SD: 82,91 LN: 85,12 LD: 82,14
Conteúdo de água do músculo (g/100g do peso animal)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.846 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.091 não significativo	p = 0.290 não significativo	SN: 0,187 SD: 0,180 LN: 0,201 LD: 0,170
Teor de gordura do músculo (%)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.046 significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.001 significativo	p = 0.482 não significativo	SN: 6,162 SD: 8,890 LN: 3,698 LD: 7,686
Conteúdo de gordura do músculo (g/100g do peso animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.034 significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.001 significativo	p = 0.776 não significativo	SN: 0,013 SD: 0,019 LN: 0,008 LD: 0,015
Balanço de nitrogênio (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.016 significativo	p = 0.045:.. significativo (SN~SD): não significativo (LN<LD): significativo (SN>LN): significativo (SD>LD): significativo	SN: 2,267 SD: 2,348 LN: 0,705 LD: 1,518
Balanço de gordura (g/100g do animal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.916 não significativo	p = 0.532 não significativo	SN: 9,966 SD: 9,510 LN: 5,418 LD: 5,742
Aproveitamento de gordura (g)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.876 não significativo	p = 0.301 não significativo	Logaritmo SN: 19,92 SD: 18,35 LN: 4,176 LD: 5,872
Aproveitamento da dieta (g/cal)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.054 não significativo	p = 0.615:.. significativo (SN<SD): significativo (LN~LD): não significativo (SN~LN): não significativo (SD>LD): significativo	SN: 0,496 SD: 0,477 LN: 0,448 LD: 0,416

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = p<0.05

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Vitamina A ($\mu\text{m/l}$)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.210 não significativo	p = 0.001: significativo (SN~SD): não significativo (LN>LD): significativo (SN~LN): não significativo (SD>LD): significativo	SN: 1,700 SD: 2,088 LN: 1,436 LD: 0,609
Vitamina E ($\mu\text{m/l}$)	(SN+SD) > (LN+LD) p < 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.272 não significativo	p = 0.636 não significativo	SN: 18,35 SD: 19,05 LN: 5,074 LD: 6,841
Colesterol Total (mg/dl)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) < (SD+LD) p = 0.036 significativo	p = 0.020: significativo (SN~SD): não significativo (LN<LD): significativo (SN<LN): significativo (SD<LD): significativo	SN: 81,70 SD: 80,10 LN: 125,3 LD: 153,0
HDL-Colesterol (mg/dL)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.078 não significativo	p = 0.057 não significativo	SN: 39,7 SD: 39,2 LN: 47,2 LD: 59,8
Triglicérides (mg/dl)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.123 não significativo	p = 0.241 não significativo	SN: 53,80 SD: 57,40 LN: 109,3 LD: 135,1
Proteína total (g/dl)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.087 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.578 não significativo	p = 0.269 não significativo	SN: 6,04 SD: 5,89 LN: 5,27 LD: 5,72
Albumina (g/dl)	(SN+SD) > (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.406 não significativo	p = 0.263 não significativo	SN: 3,080 SD: 2,880 LN: 1,960 LD: 1,990

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

5.3. 3ª hipótese – A suplementação da dieta com ácido fólico atenua as lesões hepáticas decorrentes da colestase.

Variáveis dependentes estudadas:

- Composição do fígado de cada animal nos quatro grupos experimentais: peso fresco, Teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura – Tabelas e figuras 83, 84, 85, 86 e 87, respectivamente. Páginas 152 a 156.
- Dosagem sérica da atividade enzimática da AST, ALT e GGT de cada animal nos quatro grupos experimentais - Tabelas e figuras 88, 89 e 90, respectivamente. Páginas 157 a 159.
- Teste de tempo de sono de cada animal nos quatro grupos experimentais – Tabela e figura 91. Página 160.
- Análise histológica do fígado para proliferação ductal, degeneração hidrópica, esteatose, fibrose, inflamação, apoptose, número de mitoses e áreas de necrose de cada animal nos quatro grupos experimentais - Tabelas e figuras 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 e 99, respectivamente. Páginas 161 a 168.
- Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas à lesão hepática – Tabela R3. Página 169.

Tabela 83: Análise estatística descritiva do *peso fresco do fígado* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

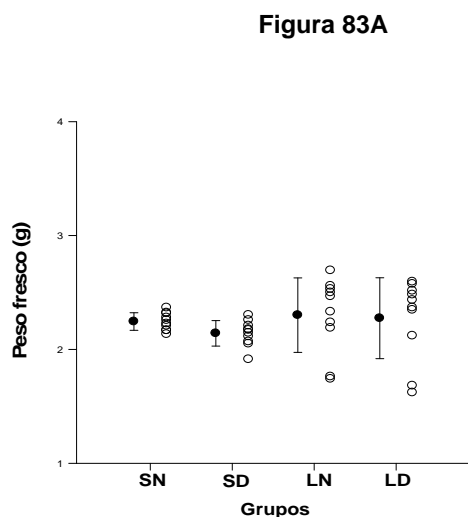
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g)	9.466	8.557	10.43	10.22
Desvio Padrão (g)	0.732	0.930	3.012	3.010
Coefficiente de Variação (%)	7.733	10.87	28.86	29.46
Amplitude de Variação (g)	2.219	3.227	9.088	8.334
Valor máximo (g) / Valor mínimo (g)	10.67 / 8.452	10.00 / 6.776	14.79 / 5.704	13.39 / 5.061
Mediana (g)	9.415	8.658	11.03	11.04
25º Percentil (g)	8.739	7.920	8.925	8.334
75º Percentil (g)	10.14	9.110	12.56	12.37
Distância Interquartil (g)	1.406	1.190	3.637	4.038

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

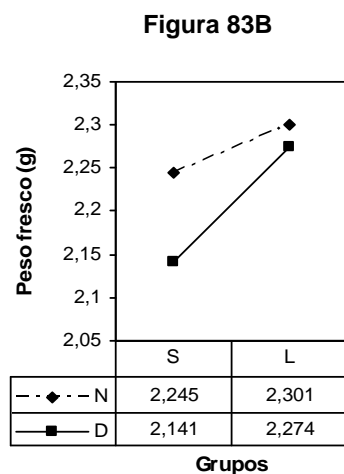
Figura 83: Análise estatística comparativa do *peso fresco do fígado* (gramas) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 83A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais transformados em Ln do peso fresco do fígado (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 83B: representação das médias transformadas em Ln do peso fresco do fígado (gramas) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.242$: não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.415$: não significativo
 Interação: $p = 0.631$: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 84: Análise estatística descritiva do **Teor de água do fígado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

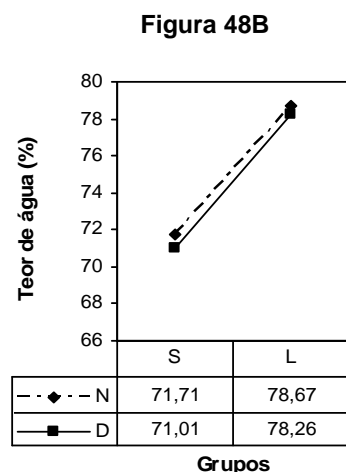
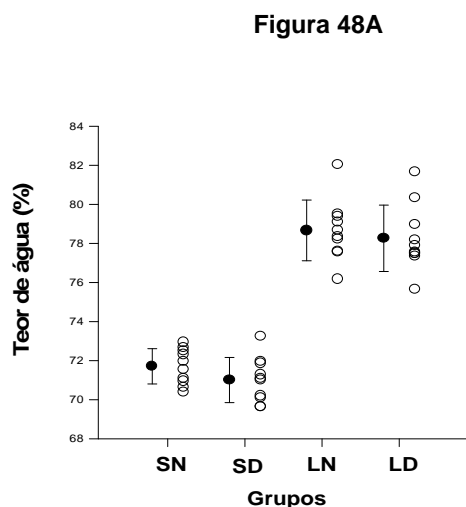
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	71.71	71.01	78.67	78.26
Desvio Padrão (%)	0.903	1.156	1.554	1.698
Coefficiente de Variação (%)	1.259	1.628	1.975	2.169
Amplitude de Variação (%)	2.541	3.616	5.871	6.023
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	72.95 / 70.41	73.26 / 69.64	82.05 / 76.18	81.67 / 75.65
Mediana (%)	71.770	71.052	78.525	77.732
25º Percentil (%)	70.958	70.097	77.606	77.483
75º Percentil (%)	72.498	71.866	79.401	78.966
Distância Interquartil (%)	1.540	1.769	1.795	1.483

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 84: Análise estatística comparativa do **Teor de água do fígado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 84A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de água do fígado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 48B: representação das médias do teor de água do fígado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.209$:. não significativo
 Interação: $p = 0.733$:. não significativo

A colestase associou-se a maior teor de água do fígado, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 85: Análise estatística descritiva do *conteúdo de água do fígado/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (g/100g)	2.871	2.819	4.643	4.500
Desvio Padrão (g/100g)	0.142	0.308	0.832	0.839
Coefficiente de Variação (%)	4.946	10.93	17.92	18.64
Amplitude de Variação (g/100g)	0.443	1.139	3.087	2.279
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	3.084 / 2.641	3.203 / 2.064	5.701 / 2.615	5.610 / 3.330
Mediana (g/100g)	2.870	2.897	4.824	4.798
25º Percentil (g/100g)	2.834	2.726	4.343	3.760
75º Percentil (g/100g)	2.924	2.957	5.121	5.129
Distância Interquartil (g/100g)	0.090	0.231	0.778	1.368

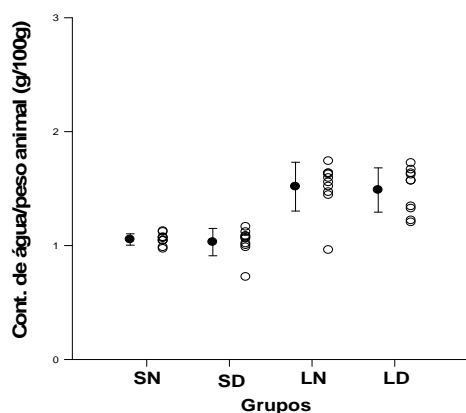
1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 85: Análise estatística comparativa do *conteúdo de água do fígado/peso do animal* (gramas de água/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 85A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de água do fígado/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

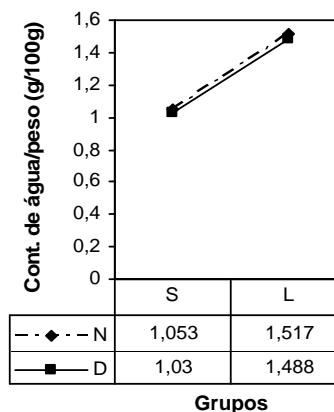
Figura 85B: representação das médias do conteúdo de água do fígado/peso do animal (gramas de água/100g do peso animal), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 85A



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$: significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.604$: não significativo
 Interação: $p = 0.951$: não significativo

Figura 85B



A colestase associou-se a maior conteúdo de água do fígado/peso do animal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 86: Análise estatística descritiva do **Teor de gordura do fígado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

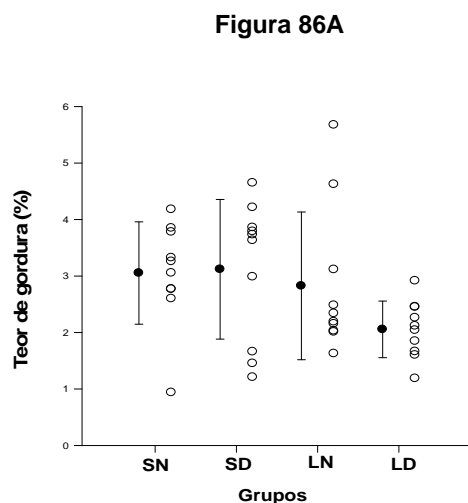
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (%)	3.053	3.119	2.826	2.055
Desvio Padrão (%)	0.906	1.236	1.307	0.501
Coefficiente de Variação (%)	29.68	39.63	46.25	24.38
Amplitude de Variação (%)	3.242	3.439	4.048	1.728
Valor máximo (%) / Valor mínimo (%)	4.182 / 0.940	4.649 / 1.210	5.575 / 1.627	2.917 / 1.189
Mediana (%)	3.158	3.682	2.265	2.081
25º Percentil (%)	2.768	1.662	2.031	1.665
75º Percentil (%)	3.780	3.860	3.118	2.451
Distância Interquartil (%)	1.012	2.198	1.087	0.786

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

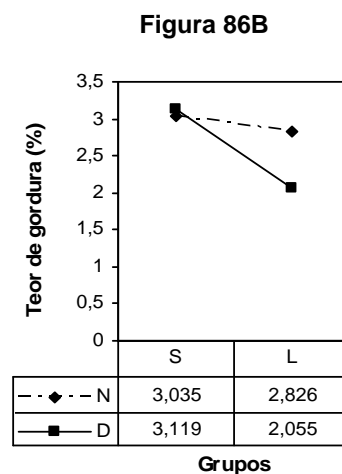
Figura 86: Análise estatística comparativa do **Teor de gordura do fígado (%)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 86A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do teor de gordura do fígado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 86B: representação das médias do teor de gordura do fígado (%) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.057.: não significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.290.: não significativo
 Interação: p = 0.211.: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 87: Análise estatística descritiva do **conteúdo de gordura do fígado/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

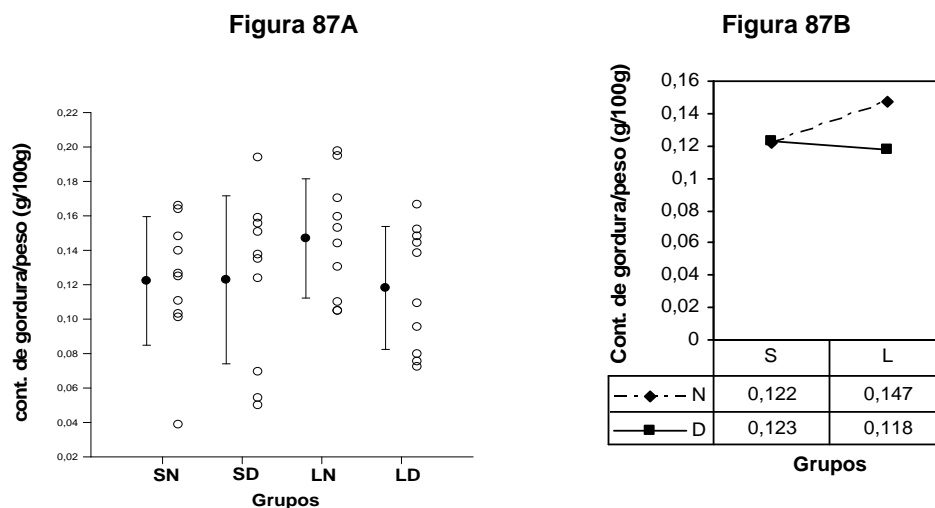
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (g/100g)	0.122	0.123	0.147	0.118
Desvio Padrão (g/100g)	0.037	0.049	0.035	0.036
Coefficiente de Variação (%)	30.65	39.67	23.81	30.25
Amplitude de Variação (g/100g)	0.127	0.144	0.093	0.094
Valor máximo (g/100g) / Valor mínimo (g/100g)	0.166 / 0.039	0.194 / 0.050	0.198 / 0.105	0.166 / 0.072
Mediana (g/100g)	0.126	0.136	0.148	0.124
25º Percentil (g/100g)	0.103	0.065	0.110	0.080
75º Percentil (g/100g)	0.148	0.155	0.170	0.148
Distância Interquartil (g/100g)	0.045	0.086	0.06	0.068

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 87: Análise estatística comparativa do **conteúdo de gordura do fígado/peso do animal** (gramas de gordura/100g do peso animal) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 87A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do conteúdo de gordura do fígado/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 87B: representação das médias do conteúdo de gordura do fígado/peso do animal (gramas de gordura/100g do peso animal) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.430.: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.268.: não significativo

Interação: p = 0.247.: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 88: Análise estatística descritiva da **atividade sérica do aspartato amino transferase (U/L)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

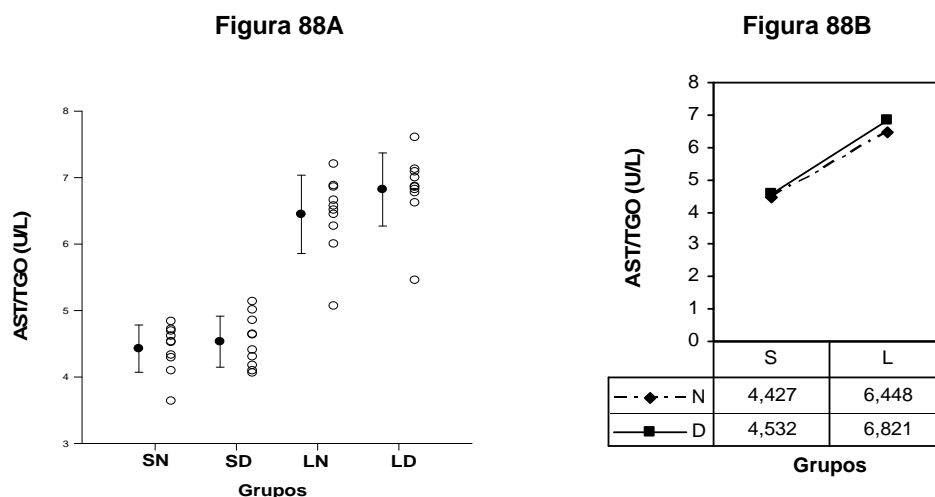
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (U/L)	88.0	99.4	716.2	1023,3
Desvio Padrão (U/L)	26.51	39.15	329.0	447.0
Coefficiente de Variação (%)	30.12	39.39	49.94	43.69
Amplitude de Variação (U/L)	88.0	112.0	1187.0	1776.0
Valor máximo (U/L) / Valor mínimo (U/L)	126.0 / 38.0	170.0 / 58.0	1346.0 / 159.0	2010.0 / 234.0
Mediana (U/L)	92.5	92.5	694.5	955.0
25º Percentil (U/L)	73.0	65.0	528.0	875.0
75º Percentil (U/L)	109.0	128.0	952.0	1197.0
Distância Interquartil (U/L)	36.0	886.0	6210.0	9036.0

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 88: Análise estatística comparativa da **atividade sérica do aspartato amino transferase (U/L)** em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 88A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da atividade sérica do aspartato aminotransferase (U/L), transformados em Ln, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 88B: representação das médias da atividade sérica do aspartato aminotransferase (U/L), transformados em Ln, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.124$:. não significativo
 Interação: $p = 0.382$:. não significativo

A colestase associou-se a maior atividade sérica do aspartato aminotransferase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 89: Análise estatística descritiva da *atividade sérica da alanina aminotransferase* (U/L) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

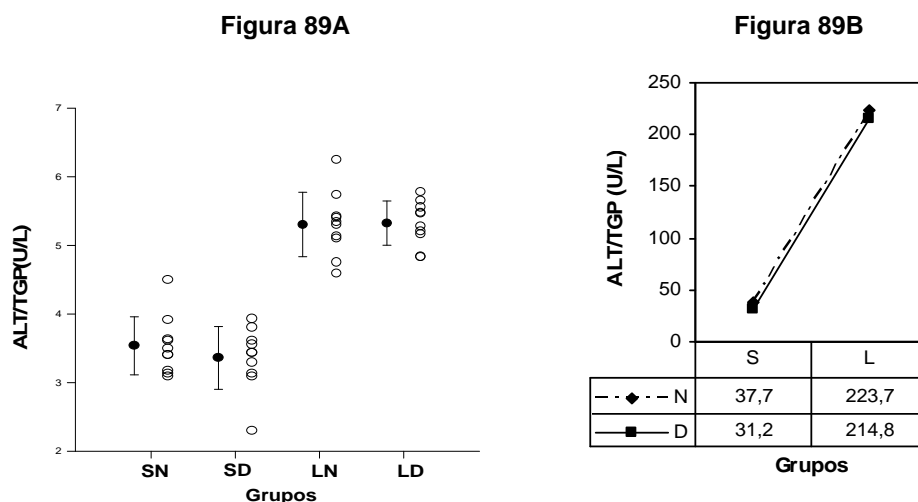
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (U/L)	37.7	31.2	223.7	214.8
Desvio Padrão (U/L)	20.22	11.78	119.3	65.47
Coefficiente de Variação (%)	53.63	37.76	53.33	30.48
Amplitude de Variação (U/L)	68.0	41.0	418.0	198.0
Valor máximo (U/L) / Valor mínimo (U/L)	90.0 / 22.0	51.0 / 10.0	517.0 / 99.0	323.0 / 125.0
Mediana (U/L)	31.5	31.0	204.5	216.0
25º Percentil (U/L)	24.0	23.0	164.0	175.0
75º Percentil (U/L)	38.0	37.0	228.0	259.0
Distância Interquartil (U/L)	14.0	14.0	64.0	188.0

1 - grupo sem colestase tratado com 0.2g de ácido fólico/peso do animal; 2 - grupo sem colestase tratado com 0.4g de ácido fólico/peso do animal; 3 - grupo com colestase tratado com 0.2g de ácido fólico/peso do animal; 4 - grupo com colestase tratado com 0.4g de ácido fólico/peso do animal.

Figura 89: Análise estatística comparativa da *atividade sérica da alanina aminotransferase* (U/L) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 89A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da atividade sérica da alanina aminotransferase (U/L) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 89B: representação das médias da atividade sérica da alanina aminotransferase (U/L) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.726: não significativo
 Interação: p = 0.956: não significativo

A colestase associou-se a maior atividade sérica de alanina aminotransferase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 90: Análise estatística descritiva da *atividade sérica de γ - glutamiltransferase* (U/L) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

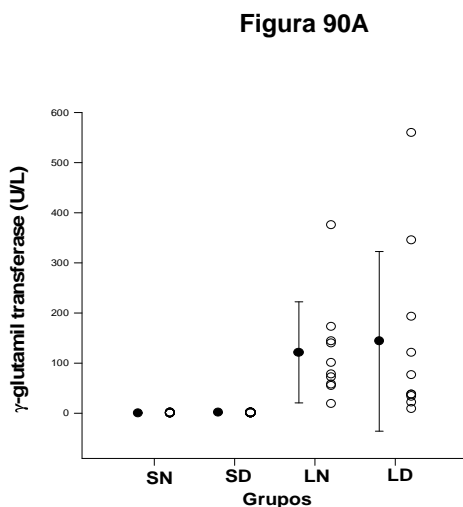
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (U/L)	0.8	1.16	121.5	143.5
Desvio Padrão (U/L)	0.636	0.470	100.8	179.2
Coefficiente de Variação (%)	79.5	40.52	82.96	124.9
Amplitude de Variação (U/L)	2.0	1.3	356.0	551.2
Valor máximo (U/L) / Valor mínimo (U/L)	2.0 / 0.0	2.0 / 0.7	375.0 / 19.0	560.0 / 8.8
Mediana (U/L)	0.55	1.0	89.5	57.0
25º Percentil (U/L)	0.5	0.9	58.0	34.0
75º Percentil (U/L)	1.0	1.3	144.0	193.0
Distância Interquartil (U/L)	0.5	0.4	1071.0	159.0

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

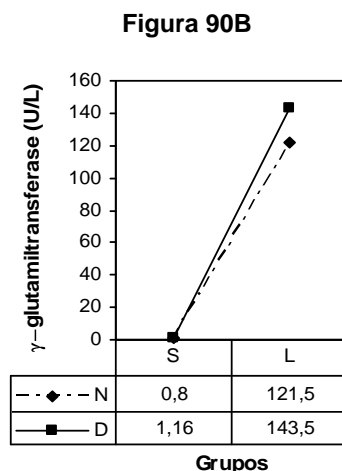
Figura 90: Análise estatística comparativa da *atividade sérica de γ - glutamiltransferase* (U/L) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 90A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da atividade sérica da γ - glutamiltransferase (U/L) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 90B: representação das médias da atividade sérica da γ - glutamiltransferase (U/L) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.733$:. não significativo
Interação: $p = 0.741$:. não significativo



A colestase associou-se a maior atividade sérica da γ -glutamilttransferase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 91: Análise estatística descritiva do **tempo de sono** (minutos) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49^a dia de vida.

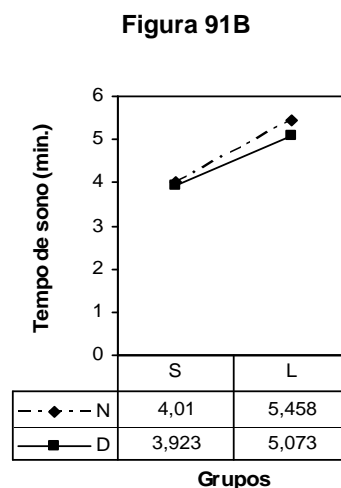
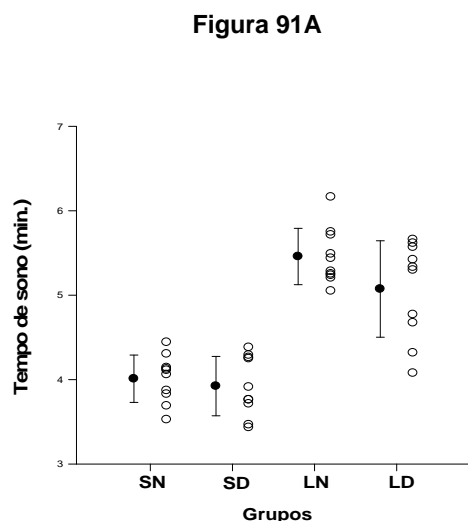
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (min.)	57.1	53.4	260.3	175.6
Desvio Padrão (min.)	15.531	18.313	95.976	78.774
Coefficiente de Variação (%)	27.2	34.29	36.87	44.86
Amplitude de Variação (min.)	51.0	49.0	319.0	216.0
Valor máximo (min.) / Valor mínimo (min.)	85.0 / 34.0	80.0 / 31.0	475.0 / 156.0	275.0 / 59.0
Mediana (min.)	59.5	46.5	236.0	203.5
25º percentil (min.)	46.0	41.0	188.0	107.0
75º percentil (min.)	63.0	71.0	314.0	227.0
Distância Interquartil (min.)	17.0	30.0	126.0	120.0

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 91: Análise estatística comparativa do **tempo de sono** (minutos) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49^o dia de vida.

Figura 91A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do tempo de sono (minutos), transformados em Ln, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 91B: representação das médias do tempo de sono (minutos), transformados em Ln, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.070: **não significativo**
 Interação: p = 0.248 :. **não significativo**

A colestase associou-se a maior tempo de sono, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 92: Análise estatística descritiva da **proliferação ductal** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

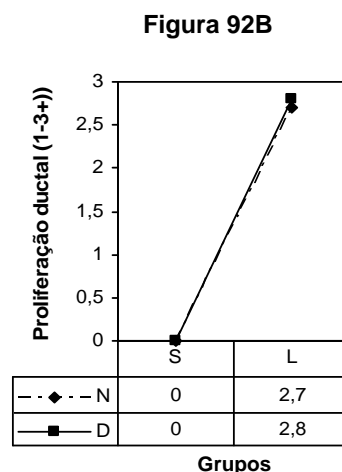
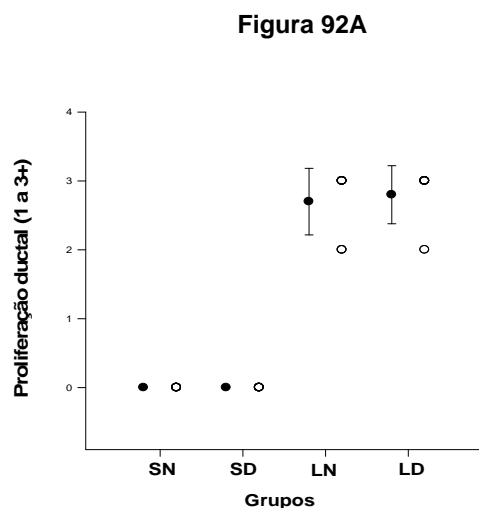
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (1-3+)	0.000	0.000	2.700	2.800
Desvio Padrão (1-3+)	0.000	0.000	0.483	0.422
Coefficiente de Variação (%)	0.000	0.000	17.89	15.07
Amplitude de Variação (1-3+)	0.000	0.000	1.000	1.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	0.000 / 0.000	0.000 / 0.000	3.000 / 2.000	3.000 / 2.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.000	3.000	3.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	2.000	3.000
75º percentil (1-3+)	0.000	0.000	3.000	3.000
Distância Interquartil (1-3+)	0.000	0.000	1.000	0.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 92: Análise estatística comparativa do **proliferação ductal** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 92A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da proliferação ductal (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 92B: representação das médias da proliferação ductal (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.625: não significativo
 Interação: p = 0.625: não significativo

A colestase associou-se a maior proliferação ductal, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 93: Análise estatística descritiva da **degeneração hidrópica** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (1-3+)	0.300	0.500	0.700	0.600
Desvio Padrão (1-3+)	0.483	0.527	0.483	0.516
Coefficiente de Variação (%)	161.0	105.4	69.00	86.00
Amplitude de Variação (1-3+)	1.000	1.000	1.000	1.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	1.000 / 0.000	1.000/ 0.000	1.000/ 0.000	1.000/ 0.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.500	1.000	1.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	0.000	0.000
75º percentil (1-3+)	1.000	1.000	1.000	1.000
Distância Interquartil (1-3+)	1.000	1.000	1.000	1.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 93: Análise estatística comparativa do **degeneração hidrópica** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 93A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da degeneração hidrópica (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 93B: representação das médias da degeneração hidrópica (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 93A

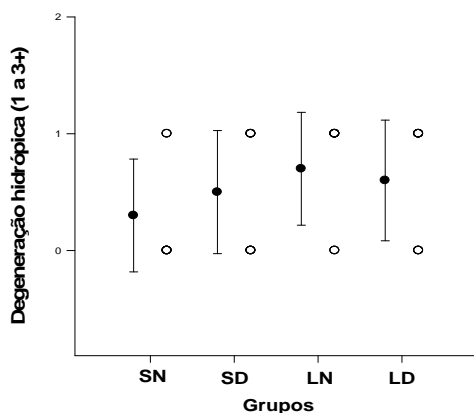
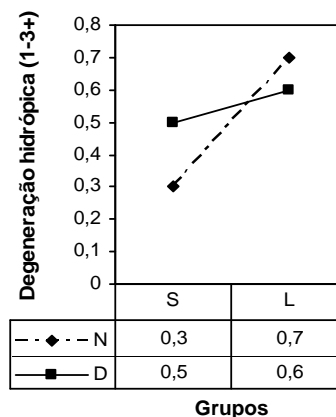


Figura 93B



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.125$: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.755$: não significativo

Interação: $p = 0.352$: não significativo

Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 94: Análise estatística descritiva da **esteatose** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestatase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

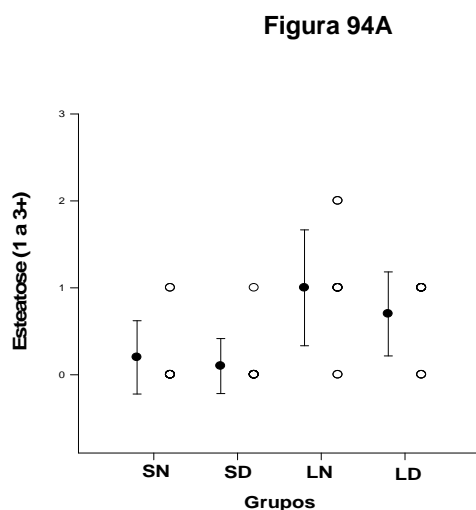
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (1-3+)	0.200	0.100	1.000	0.700
Desvio Padrão (1-3+)	0.422	0.316	0.667	0.483
Coefficiente de Variação (%)	211.0	316.0	66.70	69.00
Amplitude de Variação (1-3+)	1.000	1.000	2.000	1.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	1.000 / 0.000	1.000 / 0.000	2.000 / 0.000	1.000 / 0.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.000	1.000	1.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	1.000	0.000
75º percentil (1-3+)	0.000	0.000	1.000	1.000
Distância Interquartil (1-3+)	0.000	0.000	0.000	1.000

1 - grupo sem colestatase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestatase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestatase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestatase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

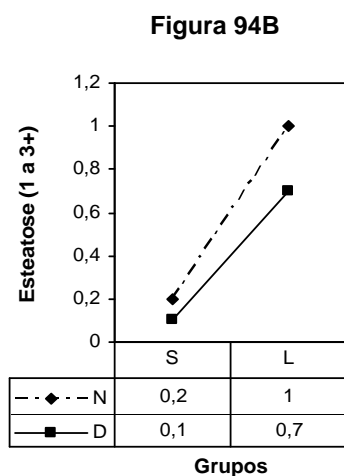
Figura 94: Análise estatística comparativa da **esteatose** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestatase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 94A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da esteatose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 94B: representação das médias da esteatose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.204$:. não significativo
 Interação: $p = 0.522$:. não significativo



A colestatase associou-se a maior esteatose, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestatase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestatase.

Tabela 95: Análise estatística descritiva da **fibrose** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

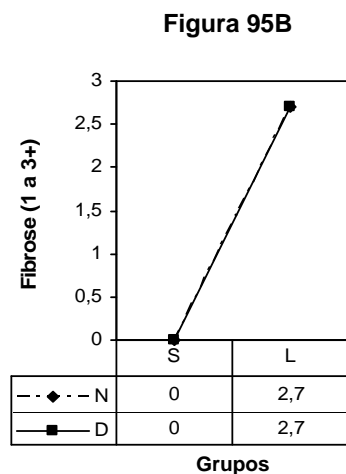
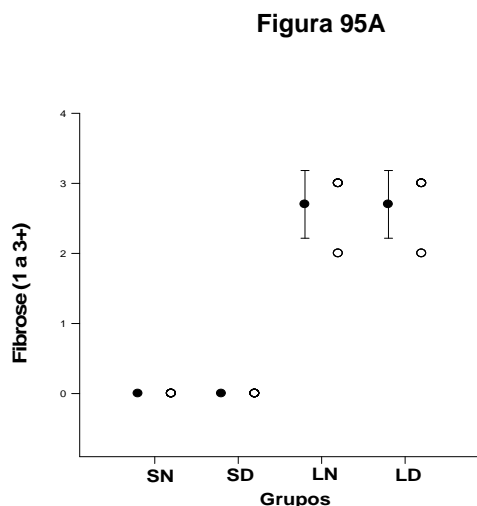
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (1-3+)	0.000	0.000	2.700	2.700
Desvio Padrão (1-3+)	0.000	0.000	0.483	0.483
Coefficiente de Variação (%)	0.000	0.000	17.89	17.89
Amplitude de Variação (1-3+)	0.000	0.000	1.000	1.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	0.000 / 0.000	0.000 / 0.000	3.000 / 2.000	3.000 / 2.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.000	3.000	3.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	2.000	2.000
75º percentil (1-3+)	0.000	0.000	3.000	3.000
Distância Interquartil (1-3+)	0.000	0.000	1.000	1.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 95: Análise estatística comparativa da **fibrose** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 95A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da fibrose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 95B: representação das médias da fibrose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$ ∴ significativo
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 1.000$ ∴ não significativo
 Interação: $p = 1.000$ ∴ não significativo

A colestase associou-se a maior fibrose, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 96: Análise estatística descritiva da **inflamação** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

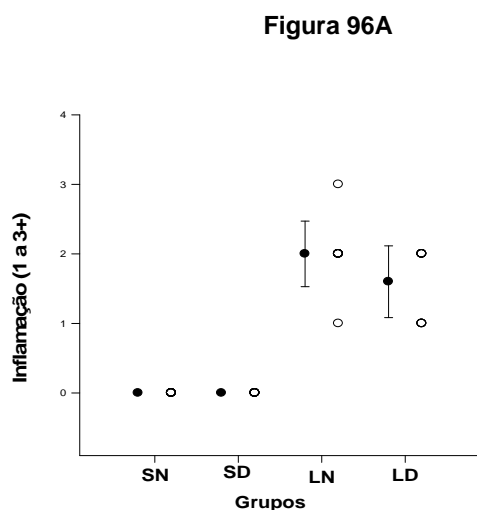
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (1-3+)	0.000	0.000	2.000	1.600
Desvio Padrão (1-3+)	0.000	0.000	0.471	0.516
Coefficiente de Variação (%)	0.000	0.000	23.55	32.25
Amplitude de Variação (1-3+)	0.000	0.000	2.000	1.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	0.000 / 0.000	0.000 / 0.000	3.000 / 1.000	2.000 / 1.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.000	2.000	2.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	2.000	1.000
75º percentil (1-3+)	0.000	0.000	2.000	2.000
Distância Interquartil (1-3+)	0.000	0.000	0.000	1.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

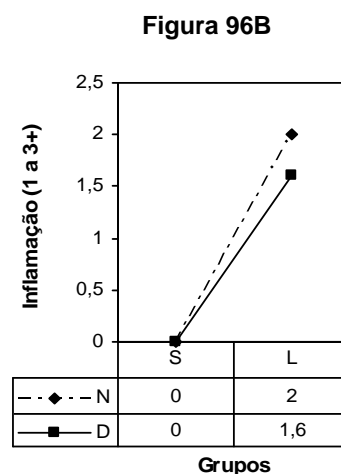
Figura 96: Análise estatística comparativa da **inflamação** (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 96A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da inflamação (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 96B: representação das médias da inflamação (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$.: **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.079$.: não significativo
 Interação: $p = 0.079$.: não significativo



A colestase associou-se a maior inflamação, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico sobre a colestase.

Tabela 97: Análise estatística descritiva da *apoptose* (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

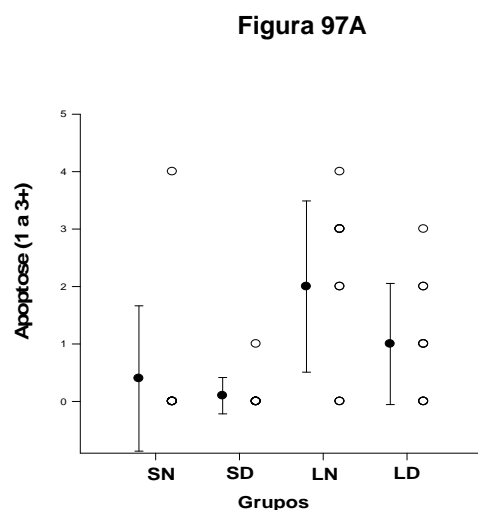
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (1-3+)	0.400	0.100	2.000	1.000
Desvio Padrão (1-3+)	1.265	0.316	1.491	1.054
Coefficiente de Variação (%)	316.2	316.0	74.55	105.4
Amplitude de Variação (1-3+)	4.000	1.000	4.000	3.000
Valor máximo (1-3+) / Valor mínimo (1-3+)	4.000 / 0.000	1.000 / 0.000	4.000 / 0.000	3.000 / 0.000
Mediana (1-3+)	0.000	0.000	2.500	1.000
25º percentil (1-3+)	0.000	0.000	0.000	0.000
75º percentil (1-3+)	0.000	0.000	3.000	2.000
Distância Interquartil (1-3+)	0.000	0.000	3.000	2.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

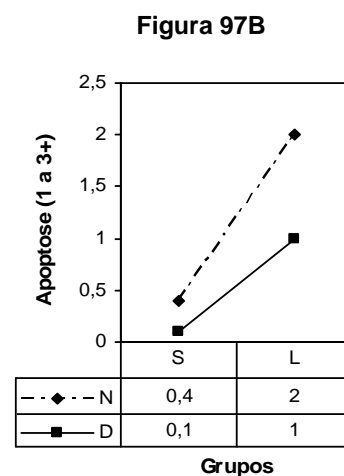
Figura 97: Análise estatística comparativa da *apoptose* (1 a 3+) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 97A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais da apoptose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 97B: representação das médias da apoptose (1 a 3+) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.075$:. não significativo
 Interação: $p = 0.330$:. não significativo



A colestase associou-se a maior apoptose, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico sobre a colestase.

Tabela 98: Análise estatística descritiva do *número de mitoses* (20 campos/40x) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

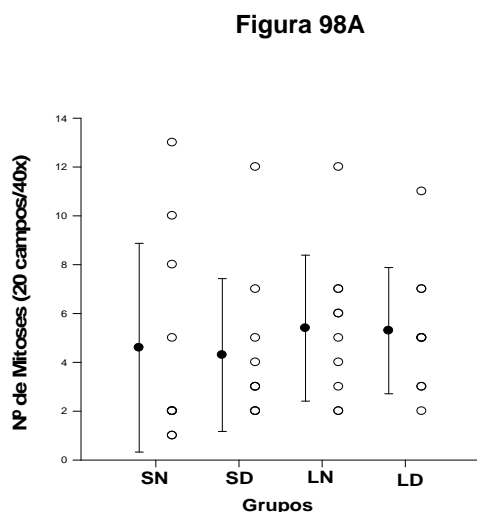
	SN ¹	SD ²	LN ³	LD ⁴
Média (20c/40x)	4.600	4.300	5.400	5.300
Desvio Padrão (20c/40x)	4.274	3.129	2.989	2.584
Coefficiente de Variação (%)	92.91	72.77	55.35	48.75
Amplitude de Variação (20c/40x)	12.00	10.00	10.00	9.00
Valor máximo (20c/40x) / Valor mínimo (20c/40x)	13.00 / 1.000	12.00 / 2.000	12.00 / 2.000	11.00 / 2.000
Mediana (20c/40x)	2.000	3.000	5.500	5.000
25º percentil (20c/40x)	2.000	2.000	3.000	3.000
75º percentil (20c/40x)	8.000	5.000	7.000	7.000
Distância Interquartil (20c/40x)	6.000	3.000	4.000	4.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Figura 98: Análise estatística comparativa do *número de mitoses* (20 campos/40x) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 98A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais do número de mitoses (20 campos/40x) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

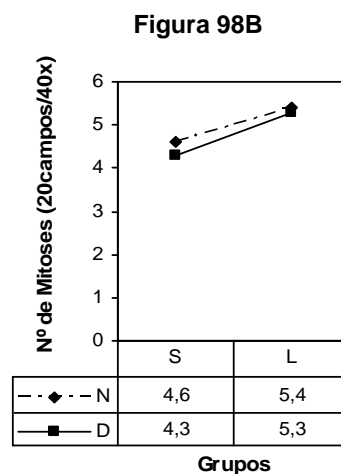
Figura 98B: representação das médias do número de mitoses (20 campos/40x) nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) ~ (LN+LD) $p = 0.395$: não significativo

(SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.849$: não significativo

Interação: $p = 0.924$: não significativo



Não pudemos demonstrar diferença estatisticamente significativa quanto a presença ou não de colestase, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico, e quanto a suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico com a colestase.

Tabela 99: Análise estatística descritiva das **áreas de necrose** (10 campos/10x) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

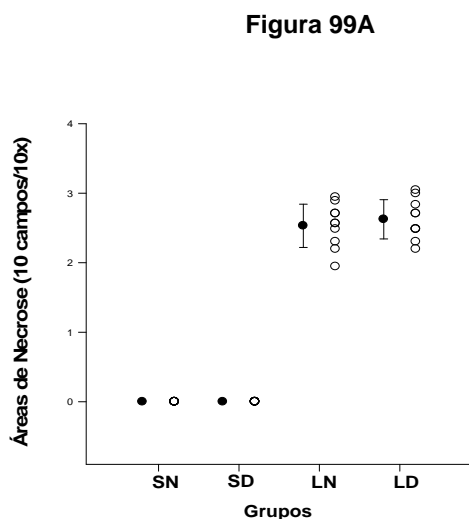
	<i>SN</i> ¹	<i>SD</i> ²	<i>LN</i> ³	<i>LD</i> ⁴
Média (10c/10x)	0.000	0.000	13.10	14.30
Desvio Padrão (10c/10x)	0.000	0.000	3.814	4.057
Coefficiente de Variação (%)	0.000	0.000	29.11	28.37
Amplitude de Variação (10c/10x)	0.000	0.000	12.00	12.00
Valor máximo (10c/10x) / Valor mínimo (10c/10x)	0.000 / 0.000	0.000 / 0.000	19.00 / 7.00	21.00 / 9.00
Mediana (10c/10x)	0.000	0.000	13.000	13.50
25º percentil (10c/10x)	0.000	0.000	10.000	12.00
75º percentil (10c/10x)	0.000	0.000	15.000	17.00
Distância Interquartil (10c/10x)	0.000	0.000	5.000	5.000

1 - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 2 - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); 3 - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); 4 - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

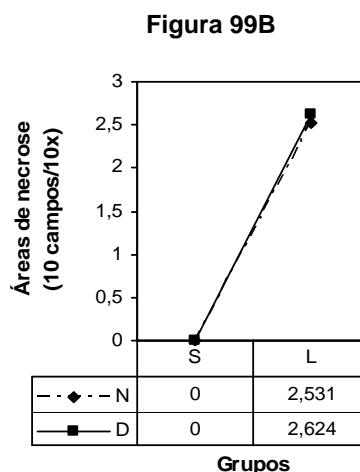
Figura 99: Análise estatística comparativa das **áreas de necrose** (10 campos/10x) em ratos com presença ou ausência de colestase e que receberam suplementação ou não de ácido fólico, sacrificados no 49º dia de vida.

Figura 99A: representação das médias, desvio padrão e valores individuais das áreas de necrose (10 campos/10x), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).

Figura 99B: representação das médias das áreas de necrose (10 campos/10x), transformados em *Ln*, nos 4 grupos experimentais (ver legenda da tabela acima).



(SN+SD) < (LN+LD) $p = 0.001$:. **significativo**
 (SN+LN) ~ (SD+LD) $p = 0.487$:. não significativo
 Interação: $p = 0.387$:. não significativo



A colestase associou-se ao aumento do número de áreas de necrose, independentemente da suplementação ou não de ácido fólico. Não pudemos demonstrar efeito estatisticamente significativo da suplementação ou não de ácido fólico, independentemente da presença ou não de colestase. Não pudemos demonstrar interação da suplementação de ácido fólico sobre a colestase.

TABELA R3: Resumo dos resultados obtidos no estudo das variáveis dependentes relacionadas à lesão hepática.

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Peso fresco do fígado (g)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.242 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.415 não significativo	p = 0.631 não significativo	Logaritmo SN: 2,245 SD: 2,141 LN: 2,301 LD: 2,274
Teor de água do fígado (%)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.209 não significativo	p = 0.733 não significativo	SN: 71,71 SD: 71,01 LN: 78,67 LD: 78,26
Conteúdo de água do fígado (g/100g de peso animal)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.604 não significativo	p = 0.951 não significativo	Logaritmo SN: 1,053 SD: 1,030 LN: 1,517 LD: 1,488
Teor de gordura do fígado (%)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.057 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.290 não significativo	p = 0.211 não significativo	SN: 3,053 SD: 3,119 LN: 2,826 LD: 2,055
Conteúdo de gordura do fígado (g/100g do peso animal)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.430 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.268 não significativo	p = 0.247 não significativo	SN: 0,122 SD: 0,123 LN: 0,147 LD: 0,118
AST (U/L)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.124 não significativo	p = 0.382 não significativo	Logaritmo SN: 4,427 SD: 4,532 LN: 6,448 LD: 6,821
ALT (U/L)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.726 não significativo	p = 0.956 não significativo	SN: 37,70 SD: 31,20 LN: 223,7 LD: 214,8
GGT (U/L)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.733 não significativo	p = 0.741 não significativo	SN: 0,800 SD: 1,160 LN: 121,5 LD: 143,5
Tempo de sono (min.)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.070 não significativo	p = 0.248 não significativo	Logaritmo SN: 4,010 SD: 3,923 LN: 5,458 LD: 5,073
Degeneração hidrópica (1 a 3+)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.125 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.755 não significativo	p = 0.352 não significativo	SN: 0,300 SD: 0,500 LN: 0,700 LD: 0,600

Continua

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Continuação

Variável	Fatores		Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.)	Análise Descritiva (Médias)
	Presença ou não de colestase	Tipo de tratamento		
Esteatose (1 a 3+)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.204 não significativo	p = 0.522 não significativo	SN: 0,200 SD: 0,100 LN: 1,000 LD: 0,700
Áreas de necrose (10campos/10x)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.847 não significativo	p = 0.387 não significativo	Logaritmo SN: 0,000 SD: 0,000 LN: 2,531 LD: 2,624
Nº de Mitoses (20campos/40x)	(SN+SD) ~ (LN+LD) p = 0.395 não significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.849 não significativo	p = 0.924 não significativo	SN: 4,600 SD: 4,300 LN: 5,400 LD: 5,300
Proliferação Ductal (1 a 3+)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.625 não significativo	p = 0.625 não significativo	SN: 0,0 SD: 0,0 LN: 2,7 LD: 2,8
Inflamação (1 a 3+)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.079 não significativo	p = 0.079 não significativo	SN: 0,000 SD: 0,000 LN: 2,000 LD: 1,600
Apoptose (1 a 3+)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 0.075 não significativo	p = 0.330 não significativo	SN: 0,400 SD: 0,100 LN: 2,000 LD: 1,000
Fibrose (1 a 3+)	(SN+SD) < (LN+LD) p = 0.001 significativo	(SN+LN) ~ (SD+LD) p = 1.000 não significativo	p = 1.000 não significativo	SN: 0,000 SD: 0,000 LN: 2,700 LD: 2,700

Interação e Comparação Múltipla (S.N.K.): resultado significativo = $p < 0.05$

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

6.0 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA DIETA COM ÁCIDO FÓLICO SOBRE O CRESCIMENTO

A colestase levou a diminuição do peso dos animais, parâmetro alfa (tendência do valor máximo de crescimento), peso final e quantidade de ração ingerida.

A perda de peso na colestase juntamente com a diminuição do peso final dos animais pode estar associado à: 1) má absorção de gordura que leva a déficit no suprimento energético provocando maior consumo pelo organismo de carboidratos, proteínas e gorduras (EMERICK, 2006), 2) baixa ingestão alimentar observada nos animais com colestase durante o experimento – anorexia (TERAN, 1999) e 3) aumento no gasto energético que pode ser resultado do estresse metabólico, sepsis ou hemorragia gastrointestinal (POLEY, 1993).

A idade correspondente ao ponto de inflexão da curva logística (idade em que o animal atinge o ponto máximo da velocidade de crescimento – VC) foi significativamente menor nos animais com colestase. Assim, a colestase atuou na diminuição da VC fazendo com que a idade no ponto de inflexão ocorresse mais cedo nos animais com colestase.

A colestase levou a diminuição da VC a partir do P37. A aceleração do crescimento (AC) foi significativamente menor nos animais com colestase desde o primeiro momento estudado (P25). Assim, o efeito da colestase sobre a AC foi observado mais cedo do que os mesmos efeitos sobre a VC.

A desaceleração do crescimento (medida pela constante de variação da aceleração do crescimento – CVAC) foi significativamente menor nos animais com colestase.

O retardo do crescimento provocado pela colestase pode ser explicado pela diminuição da síntese e alterações na excreção do IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina – mediador do crescimento) e resistência ao hormônio do crescimento – GH. Talvez, a redução nos níveis de IGF-I contribua para um *feedback* negativo elevando os níveis de GH. O GH aumentado intensifica a lipólise que, por sua vez, aumenta a perda dos estoques de gordura. Também pode atuar na perda da massa muscular pela redução da síntese protéica (BLOMSMA *et al.*, 1997).

KATZ *et al.*(1991), através de estudos experimentais , observou que o retardo do crescimento na colestase crônica e a diminuição dos níveis de IGF-I são, em parte, devidos a ingestão alimentar diminuída. Desta forma, os nossos resultados estão de acordo com os resultados obtidos por KATZ et al (os animais com colestase ingeriram menor quantidade de ração em relação aos animais sem colestase).

A suplementação da dieta com o ácido fólico não influenciou sobre as variáveis dependentes estudadas para o crescimento. Portanto não deve influir sobre os seguintes mecanismos de desnutrição: anorexia e diminuição do gasto energético.

6.2 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA DIETA COM ÁCIDO FÓLICO SOBRE O APROVEITAMENTO NUTRICIONAL

6.2.1 ESTUDO DOS ÓRGÃOS E CARÇAÇA:

6.2.1.1 PESO FRESCO:

A colestase levou a diminuição do peso fresco da carcaça, coração, intestino delgado e músculo. Este achado reflete a desnutrição, por má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, e anorexia decorrentes da colestase (EMERICK, 2006).

A colestase levou ao aumento do peso fresco do baço devido a hipertensão portal causada por interferência no fluxo sanguíneo esplâncnico (PARISE & KONDO, 2001).

Não pudemos demonstrar efeito da colestase sobre o peso fresco do estômago e do rim.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação do ácido fólico sobre aqueles efeitos da colestase.

6.2.1.2 TEOR E CONTEÚDO DE ÁGUA

A colestase levou ao aumento do teor de água da carcaça e conteúdo de água do baço, e a menor conteúdo de água da carcaça e teor de água do baço. A relação entre teor e conteúdo leva em consideração o peso do órgão e do animal. Assim, o conteúdo é diretamente proporcional ao teor e ao peso do órgão, e inversamente proporcional ao peso do animal.

A colestase levou ao aumento do teor e conteúdo de água do intestino delgado, e maior conteúdo de água do estômago e rins.

A colestase levou a diminuição do conteúdo de água do coração.

Não pudemos demonstrar efeito da colestase sobre o teor de água do coração, estômago e rim, e sobre o teor e conteúdo de água do músculo.

A retenção de água na colestase pode ocorrer em consequência da desnutrição, com diminuição da produção de ATP. Esta prejudica a função da ATPase dependente de Na^+ e K^+ o que resulta em aumento de Na^+ intracelular e

conseqüente edema intracelular. Outro mecanismo de retenção de água é o aumento da secreção de aldosterona em conseqüência lesão hepática crônica. O hiperaldosteronismo ocasiona retenção de sódio pelos rins (aumento da reabsorção tubular) e, associado à hipoalbuminemia, resulta em edema extracelular (PALMER *et al.*, 1992; PENA, 1995).

A suplementação da dieta com o ácido fólico aumentou o teor de água da carcaça na ausência de colestase. Este efeito não foi demonstrado na presença de colestase e necessita confirmação e esclarecimento.

A suplementação da dieta com o ácido fólico sobre o teor de água do coração variou com a presença ou não de colestase: ela diminuiu o teor de água do coração na ausência de colestase e aumentou o mesmo na presença de colestase.

A suplementação com o ácido fólico diminuiu o teor de água do músculo na ausência de colestase. Este efeito não foi demonstrado na presença de colestase.

A diminuição do teor de água talvez indique que a suplementação com o ácido fólico aumente a síntese dos componentes orgânicos ou a retenção de minerais no órgão.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre o conteúdo de água do coração e do músculo, e sobre o teor e o conteúdo de água do estômago, rins, intestino delgado e baço.

6.2.1.3 TEOR E CONTEÚDO DE GORDURA

A colestase levou a diminuição do teor e conteúdo de gordura da carcaça, estômago, músculo e intestino delgado.

A colestase levou a diminuição do teor de gordura do baço e maior conteúdo de gordura do mesmo.

Não pudemos demonstrar efeito da colestase sobre o teor e conteúdo de gordura do coração e do rim.

Menor incorporação de gordura acontece na colestase em decorrência da má absorção de gordura, do prejuízo digestão de gordura e do aumento no catabolismo lipídico (EMERICK, 2006).

A suplementação da dieta com o ácido fólico diminuiu o conteúdo de gordura da carcaça na ausência de colestase.

A suplementação da dieta com o ácido fólico aumentou o teor e conteúdo de gordura do rim na ausência de colestase.

A mesma suplementação aumentou o teor e o conteúdo de gordura do músculo, tanto na presença quanto na ausência de colestase.

Estes efeitos da suplementação da dieta com o ácido fólico não foram demonstrado na presença de colestase e necessitam confirmação e esclarecimento.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre o teor e o conteúdo de gordura do coração, estômago, intestino delgado e baço.

6.2.2 NITROGÊNIO DA CARÇAÇA E BALANÇO NITROGENADO

A colestase levou a diminuição do conteúdo de nitrogênio da carcaça, pela maior depleção de proteína corporal.

A colestase levou a diminuição do balanço nitrogenado. A suplementação com o ácido fólico atenuou essa diminuição. Como o ácido fólico é um co-fator na síntese de aminoácidos (CHAMPE & HARVEY, 1996), sua suplementação poderia ter aumentado a síntese da proteína tecidual elevando o balanço nitrogenado.

6.2.3 APROVEITAMENTO DA DIETA, BALANÇO E APROVEITAMENTO DE GORDURA

A colestase levou a diminuição do aproveitamento da dieta.

A suplementação da dieta com o ácido fólico aumentou o aproveitamento da dieta na ausência de colestase. Este efeito reflete a melhora no aproveitamento da energia suprida pela dieta e não ocorreu na presença de colestase.

A colestase levou a diminuição do balanço e aproveitamento de gordura. Pelo mecanismo já referido de prejuízo na digestão de gorduras e má-absorção das mesmas.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre o balanço e o aproveitamento de gordura.

6.2.4 NÍVEIS SÉRICOS DAS VITAMINAS A E VITAMINA E

A colestase levou a diminuição dos níveis séricos de vitamina A e de vitamina E. Estas vitaminas dependem da presença de bile no intestino para serem absorvidas, assim, na colestase sua absorção é prejudicada (SCHAFFNER, 1995). Além disso, a vitamina E é um potente antioxidante e sua diminuição pode estar relacionada ao aumento dos mecanismos oxidantes vistos na colestase (TEITELBAUM & CORAN, 1998).

A suplementação de ácido fólico acentuou a queda dos níveis séricos de vitamina A causada pela colestase. Isto sugere que o suprimento de ácido fólico aumente a necessidade de vitamina A pelo organismo.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre os níveis séricos de vitamina E.

6.2.5. NÍVEIS SÉRICOS DE COLESTEROL E TRIGLICÉRIDES

A colestase levou ao aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol.

A principal via de eliminação do colesterol é a produção de ácidos biliares no fígado. Assim, na colestase há retenção de colesterol (WHITINGTON, 1996).

A suplementação da dieta com o ácido fólico acentuou o aumento do colesterol total na presença de colestase. Essa suplementação poderia proteger o hepatócito evitando a queda na concentração sérica de colesterol causada pela diminuição da sua síntese, o que ocorre em estádios avançados da doença hepática crônica.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre os níveis séricos dos aciltrigliceróis.

6.2.6 NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA TOTAL E ALBUMINA

A colestase levou a diminuição dos níveis séricos de albumina.

Sua diminuição decorre da diminuição de sua síntese pelo fígado lesado em doenças hepáticas crônicas.

Não pudemos demonstrar efeito da colestase sobre o nível sérico de proteína total, pois ela diminui a síntese de albumina e aumenta a síntese de globulinas.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre os níveis séricos de proteína total e albumina.

6.3 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA DIETA COM ÁCIDO FÓLICO SOBRE AS LESÕES HEPÁTICAS

6.3.1 PESO E COMPOSIÇÃO DO FÍGADO

A colestase levou ao aumento do teor e conteúdo de água do fígado. O aumento de água do fígado durante a colestase pode estar associado aos mesmos mecanismos já referidos de formação de edema celular ou extracelular.

Não pudemos demonstrar efeito da colestase sobre o peso fresco, teor e conteúdo de gordura do fígado.

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre as variáveis: peso fresco, teor e conteúdo de água e de gordura do fígado.

6.3.2 ATIVIDADE SÉRICA DAS AMINOTRANSFERASES

A colestase levou ao aumento da atividade sérica das aminotransferases (ALT – alaninaaminotransferase e AST – aspartatoaminotransferase) e GGT. O aumento na atividade das aminotransferases é diretamente proporcional à velocidade com que está ocorrendo a lesão hepática. A elevação da GGT, indica lesão dos colangiócitos (LIMA *et al*, 1992).

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre a AST, ALT e GGT.

6.3.4 TEMPO DE SONO PÓS PENTOBARBITAL

A colestase prolongou o tempo de sono pós pentobarbital, traduzindo a diminuição da capacidade funcional do fígado em metabolizar e excretar o pentobarbital. Na colestase obstrutiva a atividade da enzima citocromo P450, responsável pelo metabolismo de drogas, está prejudicada (TATEISHI *et al.*, 1998) e reflete a diminuição da desintoxicação hepática de drogas. Sua atividade pode ser utilizada para avaliar a capacidade funcional do fígado (SCOTT & WEN, 2001).

Não pudemos demonstrar efeito da suplementação da dieta com o ácido fólico sobre o teste de tempo de sono pós pentobarbital.

6.3.5 LESÕES HEPÁTICAS

A colestase causa aumento da apoptose, proliferação ductal, esteatose, inflamação, necrose e fibrose.

Não pudemos demonstrar efeito significativo da colestase sobre a degeneração hidrópica e o número de mitoses.

Na colestase, as lesões hepáticas podem ser causadas: 1) pelas propriedades detergentes dos ácidos biliares tóxicos retidos (PATEL *et al*, 1998), 2) pelo estresse oxidativo ocasionado pela peroxidação lipídica (De LANGE & GLAZER, 1990, YILMAZ *et al.*, 2006) e 3) pela ativação do citocromo P450 (VITALE *et al*, 1993).

Apesar de observarmos esteatose histologicamente a determinação do conteúdo de gordura no fígado não mostrou efeito da colestase. Talvez pela diminuição de outros componentes do fígado.

A suplementação da dieta com o ácido fólico não influenciou sobre as lesões hepáticas.

Embora a suplementação com o ácido fólico não tenha influenciado sobre o crescimento e a lesão hepática, seu efeito sobre o balanço nitrogenado mostra que a sua administração pode trazer benefícios sobre o aproveitamento protéico no decurso da colestase. Alguns cuidados com a suplementação da dieta com o ácido fólico devem ser tomados pois, de acordo com os resultados obtidos, ele pode aumentar a necessidade de vitamina A na colestase.

6.4 PROPOSTAS PARA OUTRO TRABALHO

A partir destes resultados sugerimos outros estudos utilizando, talvez, doses maiores de ácido fólico para confirmar a ação da suplementação com o ácido fólico sobre a colestase.

7.0 CONCLUSÃO

➤ A suplementação da dieta com o ácido fólico não atenuou as conseqüências sobre o crescimento decorrentes da colestase.

➤ A suplementação da dieta com o ácido fólico influi sobre o aproveitamento nutricional, de acordo com os seguintes achados:

1. aumentou o teor de água da carcaça na ausência de colestase;
2. diminuiu o teor de água do coração na ausência de colestase e aumentou o mesmo na presença de colestase;
3. diminuiu o teor de água do músculo na ausência de colestase;
4. diminuiu o teor e o conteúdo de gordura da carcaça na ausência de colestase;
5. aumento o teor e conteúdo de gordura do rim na ausência de colestase;
6. aumento o teor e conteúdo de gordura do músculo, tanto na presença como na ausência de colestase;
7. atenuou a diminuição do balanço nitrogenado causado pela colestase;
8. aumentou o aproveitamento da dieta na ausência de colestase;
9. acentuou a queda dos níveis séricos de vitamina A causada pela colestase
10. acentuou o aumento do colesterol total na presença de colestase.

➤ A suplementação da dieta com o ácido fólico não atenuou as lesões hepáticas decorrentes da colestase.

Portanto, a suplementação da dieta com o ácido fólico pode ter papel no tratamento da colestase do recém-nascido e lactente jovem, pois pode atenuar o efeito da mesma sobre o balanço nitrogenado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALPINI, G., GLASER, S.S., UENO, Y., RODGERS, R., PHINIZY, J.L., FRANCIS, H., BAIOCCHI, L., HOLCOMB, L.A., CALIQIURI, A., LeSAGE, G.D. Bile acid feeding induces cholangiocyte proliferation and secretion: evidence for bile acid regulated ductal secretion. *Gastroenterology*. v. 116 (1), p. 179-86, 1999.

ARNAUD, J., FORTIS, I., BLACHIER, S., KIA, D., FAVIER, A. Simultaneous determination of retinol, alfa-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* v. 572 (1-2), p. 103-16, 1991.

BAPTISTA, A., BIANCHI, L., DEGROOTE, J. DESMET, V.J., ISHAK, K.G., KORB, G., MACSWEEN, R.N., POPPER, H., POULSEN, H., SCHEUER, P.J.. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. *Histopatology*. V. 12, p. 569-79, 1998

BARNETT, J.L., APPELMAN, H.D., MOSELEY, R.H. A Familial form of incomplet septal cirrhosis. *Gastroenterology*. V. 102, 1992.

BARR, V.A., HUBBARD, A.L. Newly synthesized hepatocyte membrane proteins are transported in transcytotic vesicles in the duct-ligared rat. *Gastroenterology*, v. 105, p. 554-71, 1993.

BASTOS, M.D., SILVEIRA, T.R. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. *S. Pediatr.* Rio de Janeiro, v. 79(3), p. 245-52, 2003.

BERG, C.L., CRAWFORD, J.M., GOLLAN, J.L. Bilirrubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In: SCHIFF, E.R., SORREL, M.F., MADDREY, W.C. (Eds) *Diseases of the liver*. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, p. 147-92. 1999.

- BERGER, A., HASHKE, N., KOHLHAUSER, C., AMMAN, G., UNTERBERGER, U., WENINGER, M. Neonatal cholestasis and focal medullary dysplasia of the Kidney in a case de microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism. *J. Med. Genet.*, v. 35, p. 61-4, 1998.
- BEZERRA, J.A. Potential etiologies of biliary atresia. *Pediatric Transplant*, v. p (5) p. 646-51, 2005.
- BLOMSMA, M.C., De KNEQT, R.J., DULLAART, R.P., JANSEN, P.L. Insuline – like growth factor –I in liver cirrosis. *J. Hepatol.*, v. 27, p. 1133-8, 1997.
- BOLDER, U., TO-NU, H.T., SCHTEINGART, C.D., FRICK, E., HOFMANN, A.F. Hepatocyte transport of bile acids and organics anions in endotoxemic rats impaired uptake and secretion. *Gastroenterology*, v. 112, p. 214-25, 1997.
- BORGES, D.R. Exames bioquímicos e hematológicos. In: KALIL, A.N., COELHO, J., STRAUSS, E. (Eds) Fígado e Vias Biliares: clínica e cirurgia. Rio de Janeiro: Revinter, p. 11-18. 2001.
- BOSMAN, F.T., VISSER, B.C., OEVEREN, J.V. Apoptosis: Pathophysiology of programmed cell death. *Path. Res. Pract.* V. 192, p. 676-83, 1996
- BOYER, J.L., LAYDEN, T.J., HRUBAN, Z. Mechanisms of cholestasis- Taurolithocholate alters canalicular membrane composition, Structure and Permeability. In: POPPER, H., BIANCHI, L., REUTTER, W. (Eds) Membrane alterations as basis of liver injury – Proceedings of the 1st Part of basel liver week, Falk symposium 22, Basel, Suíça: MTP Press Ltd. P. 353-69, 1993.
- BULL, L.N., CARLTON, V.E.H. STRICKER, N.L., BAHARLOO, S., DeYOUNG, J.A., FREIMERN, B., MAGID, M.S., KAHN, E., MARKOWITZ, J., DICARLO, F.J., MCLOUGHLIN, L., BOYLE, J.T., DAHMS, B.B., FAUGHT, P.R., FITZGERALD, J.F. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis – Byler Disease (PIFIC-I) and Buler Syndrome: evidence for heterogeneity. *Hepatology*, v26, p. 155-64. 1998.

- BURDDELSKI, M. Current Concepts in Diagnosis and Therapy of Pediatric Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, v. 23, p. 45-48, 1995.
- CAMERON G.R., HANSAN, M. Disturbances of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. *J. Pathol. Bact.*, v. 75, p. 333-48, 1958.
- CAMERON, G.R., OAKLEY, C.L. Ligation of the common bile duct. *J. Pathol. Bacteriol.*, v.35,p.769-99,1932.
- CARVALHO, L.R. Método para comparação de curvas de crescimento. Tese de doutorado, Agronomia- Área de concentração: Energia da Agricultura, Faculdade de Ciências Agronômicas de Botucatu – UNESP, 172 pag., 1996.
- CCAC – Canadian Council Of Animal Care. Guide to the care and use of experimental animals. Ottawa, Ont., V. 2, p.181, 1984.
- CHAMPE, P.C., HARVEY, R.A. Bioquímica Ilustrada. 2ª ed, Porto Alegre: Artes Médicas, p. 235 – 261, 1996.
- DAHMS, B.B. The pathology of biliary atresia and neonatal hepatitis . Liver Biopsy : Interpretation for 1990. *American Association for the Study*. Chicago Post Graduated Course, p. 93-109, 1991.
- DeLANGE, J.R., GLAZER, N. A. Bile acids: antioxidants or enhancers of peroxidation depending on lipid concentration., *Arc. Bioc. Biop.*, v.276, n.1,p.19-25, 1990
- DELLERT, S.F., BALISTRERI, W.F. Neonatal cholestasis. In: WALKER, W.A., *et al.*(Eds) Pediatric Gastrointestinal disease. 3ª ed. Canada, p. 880-94. 2000.
- DESMET, V.J., Congenital disease of intrahepatic biliary ductus: variation on the theme “Ductal plate malformation”. *Hepatology*. v. 16, p. 1069-83, 1992.
- DONALDSON, H.H. The rat. *Memoirs Wistar Inst. Anat. Biol.*, 1924.

- DONNELLY, J.G., Folic Acid: *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v.38(3), p. 183 – 223, 2001.
- DUNN, M.S., MURPHY, E.A., ROCKLAND, L.B. Optimal growth of the rat. *Physiol. Rev.*, v. 27, p. 72-94, 1947.
- ELINGER, S. Pathophysiology of Cholestasis. In: LENTZE, M., REICHEN, J. (Eds) *Pediatric Cholestasis – Novel Approaches to Treatment. Proceedings of the 63 rd Falk Symposium, Titisee/Black Forest, Alemanha: Kluwer Academic Publishers*, cap. 5, p. 48-54, 1991.
- EMERICK, K.M. Cholestasis. On line: <http://www.emedicine.com/ped/topic383.htm>, 2006.
- FRIEDMAN, S.L. Molecular Regulation of hepatic fibrosis an integrated cellular response to tissue injury. *J.Biol. Clin.* V. 275, p. 2247-50, 2000.
- GAYOTTO, L.C.C., ALVES, V.A.F. Aspectos imunohistoquímicos dos tumores hepáticos. IN: CASTRO, P.L., ROCHA, P.R., GALIZZI, F.J., LIMA, A.S. (Eds) *Tópicos em gastroenterologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, p. 123-39, 1999.
- GEERTS, A. History, heterogeneity, developmental biology and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis.* V. 21, p. 311-29, 2001.
- GLASOVA, H., BEVERS, U. Extrahepatic manifestations of cholestasis. *Gastroent.Hepatol.* V. 17 (9), p. 938-48. 2002.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human disease. *Am. J. Med.*, 91, p. 145- 25, 1991.
- HIGA, L., STRIBLIN,R., MARTIN, P. Evaluation of jaundice. In: BACON, B.R., DIBISCEGLIE, A.M. (Eds) *Liver disease: diagnosis & management*. Philadelphia: Chulchil Livingstone, p.36-46, 2000.

- HOFFMAN, R., VIEIRA, S. *Análise de regressão: uma introdução a econometria*. São Paulo: Hucitec, 1977.
- JACQUEMIN, E., LYKAVIERIES, P., CHAOUI, N., HADCHOUEL, M., BERNARD, O. Transient neonatal cholestasis types 1, 2 and 3. *Gut*, v. 42, p. 766-7. 1995.
- JANSEN, P.L., MULLER, M.M. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. *Gut*, v, 42, p. 766-7, 1998.
- JEPPENSEN, P.B., CHRISTENSEN, M.S., HOY, C.E., MORTENSEN, P.B., Essential fatty acid deficiency in patients with severe fat malabsorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 65, p. 837-43, 1997.
- JONES, E.A., BERGASA, N.V., The pruritus of cholestasis and the opioid system. *Jama.*, v. 268(3), p. 3359-3362, 1992.
- JOSHI, R., ADHIKARI, S., PATRO, B.S., CHATTOPADHYAY, S., MUKHERJEE, T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 30, p. 1390-1399, 2001.
- KARRER, F.M., BENSARD, D.D. Neonatal cholestasis. *Sem. Pediatric Surg.* V. 9, p. 166-69. 2000.
- KATZ, S., PESCOVITZ, O.H., GROSFELD, J.L. Growth failure and decreased levels of insulin-like growth factor I in obstructive jaundice are reversed by bile diversion. *J. Pediatr. Surg.* v. 26, p. 900-3, 1991.
- KOCH-WESER, D., MEYER, K.A., YESINICK, C., POPPER, H. Influence of the site of experimental biliary obstruction upon functional and morphologic hepatic injury. *Laboratory Investigation*, v. 1(3), p. 324-31, 1952.
- KOWDLEY, K.V., Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic disease. *Clin Liver Dis.* v. 2 (2), p. 373-89. 1998.

- KRÄHENBÜL, S. *et al.* Characterization of mechanisms causing hypoalbuminemia in rats with long term bile duct ligation. *J. Hepatology*. V. 23, p. 79-86, 1995.
- LAJOLO, F.M., CAMPOS FRANÇA, M.H., ZUCAS, S.M. Importância da cor da ração no consumo da mesma por ratos (*Ratus norvegicus var albinus*). *Ver. Fac. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo*, v. 7, p. 95-103, 1969.
- LIMA, A.O., SOARES, J.B., GRECO, J.B., GALLIZI, J., CANÇADO, J.R. Métodos de laboratório aplicados à clínica: Técnicas e interpretação, 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 3, p: 31-19, 1992.
- LIMA, J.P., LIMA, J.C.P. Colestase. In: MINCIS, M. Gastroenterologia e hepatologia – Diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Lemos Editorial, p. 615-34. 2002.
- MAHAN, K.L., ALIN, T.M. Interação entre drogas e nutrientes. In: KRAUSE, M.V. Alimentos, nutrição e dietoterapia. São Paulo: Roca, cap. 25, p. 453-63, 1995.
- MEIER-ABT, P.J. Cellular Mechanisms of Intrahepatic Cholestasis. *Drugs*, v. 40, p. 84-97, 1990.
- MILLER, O. O laboratório e as técnicas de imagem no diagnóstico clínico. São Paulo: Atheneu, p. 122, 2002.
- MONTINNI, G., *et al.* Chronic cholestatic liver disease with associated tubulointerstitial nephropathy in early childhood. *Pediatrics*, v. 100, p. 10, review, 1997.
- MOWAT, A.P., Extrahepatic biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts presenting in infancy. In: MOWAT, A.P. (Eds) Liver disorders in childhood. 3ª ed. London: Paperback, p. 79-96, 1998.
- NAYAK, N.C., VASDEV, N. Neonatal Cholestasis Syndrome – identifying the disease from liver biopsy. *Indian Pediatric*. V. 39. p. 421-25, 2002.

- PALMER, B.F., ALPERN, R.J., SELDIN, D.W. Pathophysiology of edema formation. In: SELDIN, D.W., GIEBISCH, G. (Eds). *The Kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, p. 20099-142, 1992.
- PARISE, E.R., KONDO, M. Hipertensão Portal - Fisiologia. In: KALIL, A.N., COELHO, J. STRAUSS, E. (EdS). *Fígado e Vias Biliares: clínica e cirurgia*. Rio de Janeiro: Revinter, p. 133-38, 2001.
- PENA, J.C. Renal and extra-renal mechanisms of sodium and water retention in cirrhosis with ascites. *Rev. Invest. Clin.* v. 47, p. 63-79, 1995.
- PHILLIPS, M.J., POUCELL, S., ODA, M. Mechanisms of Cholestasis. *Lab. Invest.* v. 54(6), p. 593-608, 1986.
- PINZANI, M., MARRA, F. Cytokine receptors and signalin in hepatic stellate cells. *Semin. Liver. Dis.* V. 21, p. 397-412, 2001.
- POLEY, J.R. Nutricional support in liver desease. In: POLLEY, J.R. *Pediatric Gastroenterology*, 3ª ed., p. 739-748, 1993.
- POLEY, J.R. Syndromes of neonatal cholestasis. In: GRACEY, M., BURK, V. (Eds). *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*. 3ª ed., Boston: Blackwell Scintific Publications, p. 566-92, 1993.
- RAMADORI, G., SAILE, B. Portal tract fibrogenesis in the liver. *Lab. Invest.* V. 84(2), p. 153-9, 2004.
- REICHEN, J., SIMON, F.R. Cholestasis. In: ARIAS, I.M. *et al.*(Eds) *The Liver: Biology and pathobiology*, 2ª edição, New York: Raven Press Ltd, p. 1105-1124, 1988.
- RIPPE, R.A. Life or death: the fate of the hepatic stellate cell following hepatic injury. *Hepatology*. V. 27, p. 1447-8, 1998.

- SCHAFFNER, F. Cholestasis. In: HAUBRICH, W.S., SCHAFFNER, F.(Eds) *Gastroenterology*. WB Saunders Company: Philadelphia, 5ª ed. V. 3, 1995, p. 1931-54.
- SCHARSCHMIDT, B.F. Bile Formation and Cholestasis. In: ZAKIM, D., BOYER, T.D. (Eds) *Hepatology. A textobook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, cap. 12, p. 303-340, 1990.
- SCOTT, J.G., WEN, Z. Cytochromes P450 of insects: the tip of iceberg. *Pest. Manag. Sci.*, v. 57, p. 958-67, 2001.
- SEIDEL, D. Lipoproteins in liver disease. *J Clin Chem Clin Biochem*, v. 25, p. 541-51, 1987.
- SETCHELL, K.D.R., SCHWARZ, M., O'CONNELL, N., LUND, E.G., DAVIS, D.L., LATHE, R., THOMPSON, H.R., TYSON, R.W., SOKOL, R.J., RUSSEL, D.W. Indentification of a new inborn erro in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 a-hidroxyaseb gene causes severe neonatal liver disease. *J. Clin.Invest.*, v.102, p. 1690-703, 1998.
- SHEPHERD, R.W. Nutritional support of the child with chronic liver disease. In: SUCHY, F.J. *Liver disease in children*. St. Louis: Mosby, p.389-400, 1994.
- SILVEIRA, T.R., Colestase na Infância. In: KALIL, A.N., COELHO, J. STRAUSS, E. (EdS). *Fígado e Vias Biliares: clínica e cirurgia*. Rio de Janeiro: Revinter, p. 177-193, 2001.
- SILVEIRA, T.R., PIRES, A.L.G. Icterícia colestática Neonatal. In: *Gastroenterologia Pediátrica*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Medse, p. 465-87, 1991.
- SINGH, S., SHACKLETON, G., AH-SING, E., CHAKRABORTY, J., BAILEY, E., Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology*, v.103, p. 1625-29, 1992.

- SOKOL, R.J. Fat-soluble vitamins and their importance an patients with cholestatic liver disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, v. 23, p. 673-705, 1994.
- STOCKER, P., LESGARDS, J.F., VIDAL, N., CHALIER, F., PROST, M. ESR study of a Biological assay on whole blood: antioxidant- efficiency of various vitamins. On line: [www. Sciencedirect.com/science](http://www.Sciencedirect.com/science), 2003.
- SUCHY, F.J., Approach to the Infant with Cholestasis. In: SUCH, F.J., SOKOL, R.J.,BALISTRERI, W.F.(Eds) Liver Disease in Children. 2º edição, Philadelphia, Lippincott, p. 187-194, 2001.
- TANNER, M.S., LAMA, M. Nutricion and liver disease. IN: MACLAREN, D.S., BURMAN, P., BELTON, N.R., WILLIAMS, A.F.(Eds) Ttextbook of pediatric nutrition. *Churchill Livingstone*. 3ª ed. New York. P. 185-99, 1991.
- TATEISHI, T., WATANABE, M., NAKURA, H., TANAKA, M., KUMAI, T., KOBAYASHI, S. Liver damage inducet by bile ducts ligation affects CYP isoenzymes differentty in rats. *Pharmacol. Toxicol.*, v. 82, p. 89-92, 1998.
- TAZAWA, Y. Neonatal intrahepatica cholestasis with hepatic siderosis and steatosis. *Acta Paediatr. Jpn*, v. 40, p. 150-4,1998.
- TEITELBAUM, D.H., CORAN, A.G. Nutrition. In: O'NEILL, J.A., ROWE, M.I., GROSFELD, J.L., FONRALSrud, E.W., CORAN, A.G.(Eds) Pediatric Surgery. 5ª ed., Mosby: Missouri, v. 1, p. 171-196, 1998.
- TELLES JR., M., TANNURI, U. Suporte nutricional em pediatria. São Paulo: Atheneu, p. 233 – 48, 1994.
- TERAN, J.C. Nutrition and the liver disease. *Curr. Gastroenterol.*, v. 4, p. 335-40, 1999.

- TRAUNER, M., ARRESE, M., SOKODA, C.J., ANANTHANARAYANAN, M., KOEPEL, T.A., SCHLOSSER, S.F., SUCHY, F.J., KEPPLER, D., BOYER, J.L. The rat canalicular conjugate export pump (mrp2) is down-regulated in intrahepatic and obstructive cholestasis. *Gastroenterology*. V. 113, p. 255-64, 1997.
- VENIGALLA, S., GOURLEY, G.R. Neonatal cholestasis. *Semin. Perinatol.*, v. 28 (5), p. 348 – 355, 2004.
- VERHULST, P.E. Recherches mathématiques sur loi d'accroissement de la population. *Academie de Bruxelles*. V. 18, 1845.
- VITALE, G.C., SIOW, Y., BAKER, P.R., CUSCHIERI, A. Reversible bile acid changes in bile duct obstruction and its potential for hepatocellular injury. *Journal of Hepatology*, v. 14, p. 151-156, 1993.
- WHITINGTON, P.F. Chronic cholestasis of Infancy. *Clinical Pediatrics*. v. 43, p. 1-25, 1996.
- YERUSHALMI, B., DAHL, R., DEVEREAUX, M.W., GUMPRICHT, E., SOKOL, R.J. Bile acid-induced rat hepatocyte apoptosis is inhibited by antioxidants and blockers of the mitochondrial permeability transition. *Hepatology*. v. 33 (3), p. 616-26, 2001.
- YILMAZ, M., ARA, C., ISIK, B., KARADAG, N., YILMAZ, S., POLAT, A., COBAN, S., DUZOVA, H. The effect of aminoguanidine against cholestatic liver injury in rats. On line: www.interscience.wiley.com, 2006.
- ZIMMERMAN, H.J. Intrahepatic Cholestasis. *Arch.Int.Med.*, v. 139, p. 1038-1042, 1979.
- ZIMMERMAN, J. Folic acid transport in organ-cultured mucosa of human intestine. Evidence for distinct carriers. *Gastroenterology*. V. 99(4), p. 964-72, 1990.

Tabela A1: Pesos diários em gramas de cada animal do grupo SN (operação simulada e dieta sem suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	43,37	52,3	50,42	47,38	49,7	47,14	45,12	50,74	52,9	47,18	52,9	43,37	9,53	48,62	48,54	3,098	6,371
22	40,94	52,67	50,89	47,09	53,93	49,67	42,63	51,91	54,44	46,2	54,44	40,94	13,5	49,04	50,28	4,677	9,538
23	42,74	57,69	46,88	50,76	59,38	52,09	43,64	54,86	54,56	46,76	59,38	42,74	16,64	50,94	51,42	5,784	11,36
24	46,9	61,72	52,4	56,32	62,05	51,57	48,24	61,02	60,6	47,37	62,05	46,9	15,15	54,82	54,36	6,253	11,41
25	51,37	66,12	57,25	58,61	67,75	58,76	51,34	67,77	66,48	53,13	67,77	51,34	16,43	59,86	58,6	6,728	11,24
26	47,85	66,59	62,76	58,18	74,49	61,9	56,85	74,27	73,47	56,59	74,49	47,85	26,64	63,29	62,33	8,904	14,07
27	52,07	74,91	69,33	66,51	78,6	70,3	63,43	79,77	78,24	64,39	79,77	52,07	27,7	69,75	69,81	8,626	12,37
28	58,21	82,51	76,41	73,45	87,27	72,26	68,36	88,47	87,13	71,07	88,47	58,21	30,26	76,51	74,93	9,809	12,82
29	68,28	80,99	82,17	79,96	90,36	81,92	76,11	94,33	94,81	76,07	94,81	68,28	26,53	82,50	81,45	8,478	10,28
30	60,09	83,5	91,27	77,5	100,4	91,35	81,1	102,32	103,78	81,95	103,78	60,09	43,69	87,33	87,38	13,41	15,36
31	55,05	84,75	98,74	84,95	110,41	98,14	89,34	112,17	113,7	90,19	113,7	55,05	58,65	93,74	94,16	17,47	18,64
32	70,8	90,4	106,13	94,74	125,62	106,16	98,76	120,21	120,05	97,65	125,62	70,8	54,82	103,05	102,44	16,43	15,94
33	78,05	102,13	115,5	103,66	128,93	113,57	106,61	128,86	130,97	103,26	130,97	78,05	52,92	111,15	110,09	16,20	14,58
34	83,06	103,11	122,82	111,65	139,43	121,98	114,47	138,31	139,95	112,14	139,95	83,06	56,89	118,69	118,22	18,00	15,17
35	94,89	94,44	130,14	114,93	153,02	124,58	122,56	146,19	149,14	121,87	153,02	94,44	58,58	125,18	123,57	20,55	16,42
36	105,5	115	137,07	121,38	166,11	133,57	128,24	156,3	156,04	129,8	166,11	105,5	60,61	134,9	131,68	19,43	14,41
37	113,61	121,68	145,85	139,34	173,65	141,93	136,76	163,34	166,04	137,23	173,65	113,61	60,04	143,94	140,63	19,11	13,28
38	122,11	135,83	152,67	146,94	181,01	149,00	146,21	169,63	171,14	148,06	181,01	122,11	58,9	152,26	148,53	17,50	11,49
39	128,51	142,4	163,15	145,51	194,08	158,27	154,15	180,29	183,41	156,11	194,08	128,51	65,57	160,59	157,19	20,25	12,61
40	143,03	132,08	171,74	156,47	198,59	165,36	158,5	187,92	190,66	164,16	198,59	132,08	66,51	166,85	164,76	21,10	12,64
41	145,72	151,55	177,88	167,54	212,46	171,75	167,14	196,4	196,74	175,22	212,46	145,72	66,74	176,24	173,48	20,71	11,75
42	159,57	168,73	181,45	173,83	223,26	177,29	172,43	205,69	207,72	177,92	223,26	159,57	63,69	184,79	177,60	20,34	11,01
43	162,92	168,58	187,38	180,83	224,84	176,85	181,96	212,68	214,16	188,61	224,84	162,92	61,92	189,88	184,67	20,64	10,87
44	169,65	188,48	197,46	190,94	236,57	184,01	192,84	217,38	219,04	195,58	236,57	169,65	66,92	199,2	194,21	19,62	9,849
45	174,91	202,1	206,37	202,13	243,81	193,34	195,61	224,18	225,73	203,56	243,81	174,91	68,9	207,17	202,84	19,46	9,391
46	186,75	208,51	210,49	207,06	253,99	198,05	206,22	230,57	237,76	210,01	253,99	186,75	67,24	214,94	209,26	19,98	9,296
47	191,52	222,17	222,11	216,95	265,61	202,05	211,13	241,73	248,34	216,08	265,61	191,52	74,09	223,77	219,53	22,26	9,947
48	202,41	229,17	225,19	225,37	272,79	209,63	220,13	248,81	254,93	223,47	272,79	202,41	70,38	231,19	225,28	21,48	9,292
49	202,84	234,8	232,23	231,99	280,65	215,82	228,19	254,25	262,77	226,95	280,65	202,84	77,81	237,05	232,11	22,89	9,654

Tabela A2: Pesos diários em gramas de cada animal do grupo SD (operação simulada e dieta com suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	43,40	44,07	54,80	48,9	50,96	55,6	49,2	46,87	45,43	50,46	55,60	43,4	12,2	48,97	49,05	4,165	8,506
22	41,80	44,70	58,54	50,88	47,81	47,97	49,45	44,46	44,97	52,66	58,54	41,8	16,74	48,32	47,89	4,867	10,07
23	47,08	48,68	63,37	55,35	46,67	54,93	49,62	45,55	46,64	52,10	63,37	45,55	17,82	50,10	49,15	5,565	10,91
24	47,23	52,49	64,57	59,88	48,49	60,68	56,32	47,19	47,07	59,32	64,57	47,07	17,50	54,32	54,40	6,637	12,22
25	51,96	47,79	72,16	53,18	51,52	68,61	58,01	49,88	44,6	63,09	72,16	44,6	27,56	56,08	52,57	9,150	16,32
26	59,64	56,05	76,88	58,57	56,40	71,55	66,06	53,79	54,25	67,19	76,88	53,79	23,09	62,04	59,10	7,941	12,80
27	61,79	60,35	81,83	68,78	60,36	78,75	67,00	55,81	57,81	73,36	81,83	55,81	26,02	66,58	64,39	8,975	13,48
28	68,05	66,99	90,00	76,56	67,06	85,63	69,49	55,95	64,58	79,52	90,00	55,95	34,05	72,38	68,77	10,38	14,34
29	74,98	59,29	98,69	73,73	65,58	92,31	76,47	56,63	69,44	86,59	98,69	56,63	42,06	75,37	74,35	13,75	18,24
30	82,80	55,82	107,5	68,89	67,60	100,24	85,93	57,01	77,18	93,81	107,5	55,82	51,68	79,68	79,99	17,63	22,12
31	86,14	67,73	114,39	84,10	76,42	110,19	89,05	60,41	83,4	100,51	114,39	60,41	53,98	87,23	85,12	17,28	19,81
32	92,81	76,54	120,66	88,08	83,77	115,65	102,92	64,52	90,76	109,07	120,66	64,52	56,14	94,48	91,78	17,67	18,70
33	98,28	80,29	131,41	95,99	88,21	121,73	98,65	71,93	100,22	117,45	131,41	71,93	59,48	100,42	98,46	18,55	18,48
34	104,39	90,75	138,01	110,47	97,36	130,68	92,56	79,90	109,68	122,22	138,01	79,9	58,11	107,6	107,03	18,49	17,18
35	111,94	99,50	143,85	119,09	105,67	132,96	109,51	84,65	116,43	127,0	143,85	84,65	59,20	115,06	114,18	17,01	14,79
36	117,47	106,74	150,5	127,62	114,54	137,25	114,03	90,32	122,31	130,45	150,5	90,32	60,18	121,12	119,89	16,72	13,80
37	124,39	117,94	161,81	135,8	123,97	145,06	124,53	99,13	132,61	144,5	161,81	99,13	62,68	130,97	128,57	17,24	13,17
38	129,81	127,25	168,33	136,89	132,82	154,9	134,48	102,1	139,94	155,71	168,33	102,1	66,23	138,22	135,68	18,36	13,28
39	136,12	135,21	175,99	153,89	141,28	163,91	143,63	107,74	148,22	161,39	175,99	107,74	68,25	146,74	145,92	18,93	12,90
40	141,72	137,55	185,76	159,38	143,36	169,33	150,93	117,39	149,79	169,48	185,76	117,39	68,37	152,47	150,36	19,41	12,73
41	150,07	150,22	195,93	168,3	151,33	177,0	149,58	123,32	160,19	176,23	195,93	123,32	72,61	160,22	155,76	20,10	12,54
42	158,78	158,24	206,72	178,96	158,49	202,09	166,57	129,69	161,52	180,36	206,72	129,69	77,03	170,14	164,04	22,78	13,39
43	161,22	143,88	212,6	186,72	165,2	195,63	173,85	139,17	171,37	188,67	212,6	139,17	73,43	173,83	172,61	22,86	13,15
44	167,85	162,14	226,47	198,96	175,36	202,88	180,3	147,34	179,19	194,42	226,47	147,34	79,13	183,49	179,74	22,81	12,43
45	173,84	165,65	235,39	207,08	184,65	204,95	188,11	150,32	184,59	199,8	235,39	150,32	85,07	189,44	186,38	23,94	12,64
46	184,26	162,60	246,69	215,68	192,87	214,95	196,55	155,53	194,24	211,78	246,69	155,53	91,16	197,52	195,39	26,76	13,55
47	193,34	180,11	254,71	227,91	200,19	221,06	202,52	154,22	198,94	218,59	254,71	154,22	100,49	205,16	201,35	27,56	13,44
48	198,48	185,79	263,70	236,20	205,87	226,58	209,05	158,08	206,32	223,97	263,7	158,08	105,62	211,4	207,68	28,80	13,62
49	207,28	198,08	267,74	241,48	208,44	235,22	214,55	162,24	209,14	229,54	267,74	162,24	105,5	217,37	211,84	28,39	13,06

Tabela A3: Pesos diários em gramas de cada animal do grupo LN (ligadura do colédoco e dieta sem suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	53,92	53,25	50,2	47,87	46,22	51,60	46,77	47,79	51,60	48,93	53,92	46,22	7,70	49,815	49,56	2,709	5,437
22	51,45	50,56	46,24	45,99	44,15	48,87	38,61	46,77	49,78	47,30	51,45	38,61	12,84	46,972	47,03	3,719	7,901
23	48,91	47,2	45,51	44,07	46,38	47,12	33,22	45,36	45,69	42,04	48,91	33,22	15,69	44,55	45,60	4,394	9,863
24	53,96	44,48	51,48	44,56	50,3	49,42	36,39	47,17	42,44	39,17	53,96	36,39	17,57	45,937	45,86	5,587	12,16
25	61,58	50,74	56,98	48,66	52,73	52,82	40,46	50,63	44,36	43,35	61,58	40,46	21,12	50,231	50,68	6,390	12,72
26	65,48	55,96	61,07	54,66	57,16	57,16	43,45	54,24	48,01	43,38	65,48	43,38	22,10	54,057	55,31	7,196	13,31
27	68,9	58,14	67,87	56,12	60,41	61,90	47,51	53,65	53,29	48,96	68,9	47,51	21,39	57,675	57,13	7,246	12,56
28	74,7	66,08	70,08	62,33	67,73	66,02	54,51	58,09	56,45	53,43	74,7	53,43	21,27	62,942	64,17	7,142	11,35
29	84,67	68,52	77,91	70,47	72,47	72,04	61,40	60,12	64,04	58,99	84,67	58,99	25,68	69,063	69,49	8,233	11,92
30	90,61	74,26	85,15	75,18	78,12	74,88	64,66	62,10	67,86	64,87	90,61	62,1	28,51	73,769	74,57	9,242	12,53
31	99,42	79,19	93,34	79,16	83,15	82,92	71,64	62,43	73,17	68,54	99,42	62,43	36,99	79,296	79,17	11,19	14,11
32	106,86	85,35	100,15	85,94	88,32	91,77	76,66	63,55	80,19	76,91	106,86	63,55	43,31	85,57	85,64	12,38	14,47
33	112,78	94,53	104,43	90,34	95,42	94,04	83,71	65,63	88,22	80,89	112,78	65,63	47,15	90,999	92,19	12,92	14,20
34	122,45	94,48	111,61	98,77	100,44	100,44	88,51	69,68	96,05	87,55	122,45	69,68	52,77	96,998	97,41	14,15	14,59
35	130,09	92,64	121,56	101,59	109,19	106,55	90,76	69,72	101,76	95,77	130,09	69,72	60,37	101,96	101,67	16,80	16,47
36	135,03	101,32	126,65	109,25	117,13	115,49	98,0	69,87	109,50	101,61	135,03	69,87	65,16	108,39	109,37	17,82	16,45
37	145,76	110,75	136,25	115,01	121,05	119,99	114,14	73,24	117,58	108,00	145,76	73,24	72,52	116,18	116,29	19,04	16,39
38	152,76	118,07	139,11	122,61	127,24	124,69	115,4	74,78	124,32	117,49	152,76	74,78	77,98	121,65	123,46	19,96	16,41
39	165,83	129,95	149,22	128,26	134,8	129,85	117,48	76,18	132,15	124,24	165,83	76,18	89,65	128,8	129,9	22,99	17,85
40	169,67	137,72	156,3	139,61	140,88	137,3	126,34	79,75	141,70	131,00	169,67	79,75	89,92	136,03	138,66	23,34	17,16
41	177,18	143,19	165,83	144,97	148,44	147,22	130,9	83,43	145,86	141,10	177,18	83,43	93,75	142,81	145,41	24,60	17,23
42	185,78	148,05	173,82	147,52	159,9	153,39	144,16	87,69	150,23	147,36	185,78	87,69	98,09	149,79	149,14	25,58	17,08
43	187,82	151,09	182,42	157,11	162	159,5	141,52	89,17	159,91	154,25	187,82	89,17	98,65	154,48	158,30	26,78	17,34
44	198,89	161,44	189,3	164,41	166,41	162,9	133,65	100,03	161,51	158,43	198,89	100,03	98,86	159,7	162,20	27,36	17,13
45	201,07	169,79	195,68	172,94	168,85	168,95	132,27	104,77	171,96	161,31	201,07	104,77	96,3	164,76	169,37	28,12	17,07
46	193,06	172,97	201,86	176,2	171,04	179,16	137,82	113,29	177,75	162,55	201,86	113,29	88,57	168,57	174,58	25,87	15,35
47	193,08	185,53	210,02	180,81	174,51	181,86	140,89	114,08	182,68	160,44	210,02	114,08	95,94	172,39	181,33	27,53	15,97
48	201,93	181,57	220,95	182,57	172,78	185,56	141,8	118,26	189,01	163,3	220,95	118,26	102,69	175,77	182,07	29,25	16,64
49	203,29	187,98	213,54	185,82	166,18	192,06	145,52	112,91	188,07	153,98	213,54	112,91	100,63	174,94	186,90	30,33	17,33

Tabela A4: Pesos diários em gramas de cada animal do grupo LD (ligadura do colédoco e dieta com suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	44,32	43,3	45,34	51,6	45,54	53,89	50,61	50,11	45,99	45,76	53,89	43,3	10,59	47,65	45,87	3,582	7,518
22	42,7	40,36	43,34	49,9	43,58	51,77	46,89	47,54	43,03	44,6	51,77	40,36	11,41	45,37	44,09	3,561	7,848
23	44,86	44,8	38,25	52,72	43,32	52,75	43,72	44,53	44,13	42,97	52,75	38,25	14,5	45,20	44,33	4,402	9,738
24	50,05	48,46	51,07	56,21	42,55	60,06	44,15	42,63	47,69	46,11	60,06	42,55	17,51	48,90	48,07	5,731	11,72
25	52,68	42,79	57,17	59,83	43,56	66,95	44,14	42,98	50,98	50,21	66,95	42,79	24,16	51,13	50,59	8,218	16,07
26	46,6	52,59	59,09	63,49	50,08	70,68	47,25	47,89	57,49	52,88	70,68	46,6	24,08	54,80	52,73	7,861	14,34
27	50,44	56,34	65,56	69,35	51,76	73,58	49,55	47,73	61,94	58,4	73,58	47,73	25,85	58,46	57,37	8,931	15,28
28	58,53	53,77	73,05	75,1	55,81	80,67	52,5	50,99	67,47	63,88	80,67	50,99	29,68	63,18	61,20	10,50	16,61
29	66,18	61,8	81,26	76,56	62,09	87,2	58,37	56,11	74,43	68,57	87,2	56,11	31,09	69,26	67,37	10,30	14,87
30	73,96	59,84	86,46	82,88	66,8	93,27	63,02	60,62	79,91	71,94	93,27	59,84	33,43	73,87	72,95	11,53	15,61
31	63,59	64,58	94,83	91,23	72,3	97,75	68,12	66,54	84,28	79,11	97,75	63,59	34,16	78,23	75,70	13,07	16,71
32	79,02	67,85	100,14	96,07	79,19	105,91	70,44	72,23	92,42	86,16	105,91	67,85	38,06	84,94	82,67	13,27	15,62
33	74,24	74,08	106,4	106,94	84,12	112,38	76,76	77,3	94,06	90,6	112,38	74,08	38,3	89,69	87,36	14,70	16,39
34	84,53	79,9	112,3	112,61	89,06	117,25	83,08	85,37	101,27	99,35	117,25	79,9	37,35	96,47	94,20	13,94	14,45
35	95,71	79,81	121,5	119,91	89,95	122,13	86,37	89,6	108,52	106,37	122,13	79,81	42,32	101,99	101,04	15,79	15,48
36	103,81	87,55	127,71	126,75	95,51	130,93	91,78	97,32	114,73	111,19	130,93	87,55	43,38	108,73	107,50	15,93	14,65
37	110,59	94,73	135,92	135,4	102,49	138,83	98,48	103,91	120,46	115,25	138,83	94,73	44,1	115,61	112,92	16,43	14,21
38	119,44	97,69	145,61	146,76	108,65	150,3	106,53	114,08	127,79	126,02	150,3	97,69	52,61	124,29	122,73	18,40	14,80
39	129,35	105,8	149,41	149,27	113,66	154,33	112,21	118,84	134,28	127,67	154,33	105,8	48,53	129,48	128,51	17,18	13,26
40	139,68	118,17	159,46	155,73	116,53	159,52	114,51	123,51	140,78	129,32	159,52	114,51	45,01	135,72	134,50	17,91	13,20
41	139,76	121,63	162,11	161,24	117,68	159,85	118,99	131,66	141,37	131,75	162,11	117,68	44,43	138,60	135,75	17,42	12,57
42	151,1	118,77	173,27	165,32	122,92	161,37	120,95	140,4	147,03	142,21	173,27	118,77	54,5	144,33	144,62	19,15	13,27
43	132,79	134,52	176,4	172,56	129,59	171,13	126,15	149,41	152,63	156,74	176,4	126,15	50,25	150,19	151,02	18,93	12,60
44	154,3	142,83	183,04	183,44	128,13	180,85	128,41	158,99	156,48	161,16	183,44	128,13	55,31	157,76	157,73	20,60	13,06
45	156,9	149,06	188,07	186,39	133,07	190,79	130,29	162,53	161,24	163,51	190,79	130,29	60,5	162,19	161,88	21,45	13,23
46	165,18	166,42	184,21	189,06	132,1	198,72	128,38	166,68	163,48	167,18	198,72	128,38	70,34	166,14	166,55	22,38	13,47
47	169,06	169,92	192,48	191,8	131,89	206,52	123,09	172,12	164,9	169	206,52	123,09	83,43	169,08	169,49	25,80	15,26
48	176,68	181,06	192,76	197,99	129,83	202,64	117,42	176,15	170,73	170,66	202,64	117,42	85,22	171,59	176,41	27,74	16,17
49	183,19	181,15	197,19	199,79	131,84	210,3	119,98	168,52	175,74	173,77	210,3	119,98	90,32	174,15	178,44	28,64	16,45

Tabela A5: Quantidade de ração ingerida em gramas/dia por cada animal do grupo SN (operação simulada e dieta sem suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	2,920	2,300	5,340	3,470	9,350	3,400	2,520	2,650	3,850	0,130	9,35	0,130	9,22	3,593	3,16	2,415	67,20
22	5,310	4,660	0,26	5,05	5,74	5,410	4,870	3,810	2,570	2,080	5,74	0,260	5,48	3,976	4,765	1,788	44,97
23	6,350	5,160	3,71	7,59	5,36	4,89	6,250	6,970	5,940	5,050	7,59	3,710	3,88	5,727	5,65	1,126	19,66
24	7,430	7,390	9,18	7,83	9,02	6,900	5,850	8,350	7,300	6,280	9,18	5,850	3,33	7,553	7,41	1,083	14,34
25	0,420	6,520	7,6	4,5	10,01	7,240	7,830	8,210	8,550	7,410	10,01	0,420	9,59	6,829	7,505	2,660	38,95
26	6,310	9,070	9,23	8,59	9,66	8,630	8,100	11,63	9,150	10,43	11,63	6,310	5,32	9,08	9,11	1,405	15,47
27	8,460	10,03	9,19	11,86	11,67	9,310	9,050	8,990	8,840	9,550	11,86	8,460	3,4	9,695	9,25	1,169	12,05
28	11,68	6,660	9,82	9,45	10,06	9,520	9,800	9,890	10,34	10,33	11,68	6,660	5,02	9,755	9,855	1,257	12,89
29	0,610	5,080	11,53	2,55	13,93	9,300	9,220	13,17	12,10	12,65	13,93	0,610	13,32	9,014	10,41	4,697	52,10
30	0,300	6,380	9,71	10,43	17,18	10,97	11,40	15,18	13,26	13,10	17,18	0,300	16,88	10,79	11,18	4,746	43,98
31	24,81	8,690	10,91	14,45	23,3	13,83	13,04	14,31	11,35	11,97	24,81	8,690	16,12	14,67	13,43	5,260	35,87
32	9,820	13,02	13,95	13,23	11,79	17,13	15,23	16,34	16,68	11,29	17,13	9,820	7,31	13,85	13,59	2,472	17,85
33	11,18	9,400	16,8	15,01	16,36	11,3	12,93	16,23	13,71	14,44	16,8	9,400	7,4	13,74	14,07	2,506	18,25
34	13,73	5,130	12,04	13,72	22,94	7,65	10,63	16,51	15,59	13,18	22,94	5,130	17,81	13,11	13,45	4,898	37,35
35	16,61	17,02	11,19	14,77	23,38	11,72	11,57	18,09	15,42	14,43	23,38	11,19	12,19	15,42	15,09	3,686	23,90
36	15,54	17,56	14,14	24,69	19,07	16,69	16,45	17,05	20,72	11,36	24,69	11,36	13,33	17,33	16,87	3,637	20,99
37	18,06	22,94	16,13	16,17	22,45	13,31	13,05	16,49	12,52	18,40	22,94	12,52	10,42	16,95	16,33	3,637	21,45
38	19,03	14,92	17,05	8,73	25,71	15,44	17,56	27,19	24,99	16,80	27,19	8,730	18,46	18,74	17,30	5,704	30,43
39	22,69	0,000	16,58	19,1	16,52	14,02	10,45	17,00	16,00	16,81	22,69	0,000	22,69	14,92	16,55	6,107	40,94
40	15,35	21,74	13,85	21,62	21,16	13,59	14,97	17,55	16,57	6,700	21,74	6,700	15,04	16,31	15,96	4,611	28,27
41	18,31	23,56	12,09	21,21	24,37	12,41	15,74	20,72	21,48	14,89	24,37	12,09	12,28	18,48	19,51	4,473	24,21
42	18,8	15,95	15,71	18,48	18,61	11,51	17,64	15,34	15,55	21,19	21,19	11,51	9,68	16,88	16,79	2,658	15,75
43	18,19	26,75	17,31	23,9	23,65	13,85	16,88	14,14	17,14	15,32	26,75	13,85	12,9	18,71	17,22	4,472	23,90
44	18,15	30,08	16	22,24	18,84	19,9	22,74	18,56	21,18	18,95	30,08	16,00	14,08	20,66	19,42	3,874	18,75
45	24,12	20,42	16,59	14,7	26,00	12,18	17,53	17,76	18,79	14,18	26,00	12,18	13,82	18,23	17,64	4,334	23,78
46	20,95	23,44	17,82	22,1	27,08	17,3	18,14	18,77	25,93	15,31	27,08	15,31	11,77	20,68	19,86	3,898	18,85
47	19,14	20,65	18,29	19,65	25,08	16,98	17,45	20,6	20,69	16,42	25,08	16,42	8,66	19,49	19,39	2,511	12,88
48	13,79	21,54	10,02	19,93	21,01	14,00	14,34	16,56	18,92	17,36	21,54	10,02	11,52	16,75	16,96	3,708	22,14
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	368,06	376,06	342,04	395,02	489,3	328,38	351,23	408,06	405,13	346,01	534,55	223,63	310,92	380,93	377,78	94,79	757,2

Tabela A6: Quantidade de ração ingerida em gramas/dia por cada animal do grupo SD (operação simulada e dieta com suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	2,22	2,69	2,98	4,78	0,28	0,00	3,13	0,00	1,55	3,81	4,78	0,00	4,78	2,144	2,455	1,657	77,30
22	4,87	5,55	6,47	8,25	1,08	6,7	4,95	1,02	3,96	3,65	8,25	1,02	7,23	4,65	4,91	2,329	50,09
23	3,71	5,81	3,9	8,17	4,99	8,63	6,46	4,83	5,12	6,45	8,63	3,71	4,92	5,807	5,465	1,651	28,42
24	5,34	0,00	8,40	0,13	1,9	9,86	6,96	5,77	0,61	7,94	9,86	0,00	9,86	4,691	5,555	3,727	79,45
25	8,28	8,27	9,36	6,26	6,00	8,98	12,95	7,1	8,82	7,73	12,95	6,00	6,95	8,375	8,275	1,962	23,42
26	7,9	7,62	11,79	10,88	7,61	11,73	6,11	4,49	5,74	7,91	11,79	4,49	7,3	8,178	7,76	2,529	30,93
27	7,87	9,07	7,49	13,13	10,24	12,79	7,01	2,35	9,00	9,89	13,13	2,35	10,78	8,884	9,035	3,080	34,66
28	9,68	0,37	14,07	4,56	4,49	12,02	12,67	5,26	8,81	9,84	14,07	0,37	13,7	8,177	9,245	4,362	53,34
29	12,8	0,03	11,77	0,20	3,98	13,89	13,46	1,19	10,04	9,94	13,89	0,03	13,86	7,73	9,99	5,733	74,17
30	7,81	9,54	13,03	12,63	14,66	16,19	9,49	5,00	10,33	11,96	16,19	5,00	11,19	11,064	11,145	3,317	29,98
31	11,13	11,78	12,92	10,53	10,15	12,06	17,47	7,21	12,91	12,0	17,47	7,21	10,26	11,816	11,89	2,595	21,96
32	11,22	10,33	15,4	16,55	10,35	11,3	4,41	7,65	17,55	13,9	17,55	4,41	13,14	11,866	11,26	4,077	34,36
33	12,09	12,58	15,52	16,23	12,77	16,59	0,00	11,43	10,63	15,41	16,59	0,00	16,59	12,325	12,675	4,820	39,10
34	14,26	14,27	15,62	16,65	14,23	10,63	14,67	7,42	6,44	15,41	16,65	6,44	10,21	12,96	14,265	3,548	27,37
35	13,87	15,83	15,41	17,01	15,06	12,9	16,13	10,6	12,21	3,83	17,01	3,83	13,18	13,285	14,465	3,864	29,08
36	14,4	17,55	20,49	20,17	16,84	17,25	15,93	10,82	16,12	15,73	20,49	10,82	9,67	16,53	16,48	2,767	16,74
37	14,21	20,48	21,01	13,22	16,92	19,93	16,73	7,77	13,28	17,53	21,01	7,77	13,24	16,108	16,825	4,086	25,37
38	17,29	11,36	17,62	28,11	20,00	16,92	19,03	11,23	15,52	14,61	28,11	11,23	16,88	17,169	17,105	4,827	28,12
39	13,3	11,12	20,07	11,92	11,89	12,76	14,83	14,3	10,61	14,97	20,07	10,61	9,46	13,577	13,03	2,736	20,15
40	14,99	16,87	19,76	17,48	14,39	18,39	10,14	11,68	16,58	12,66	19,76	10,14	9,62	15,294	15,785	3,090	20,20
41	16,88	17,92	23,4	22,63	17,46	14,47	21,85	14,79	11,08	12,44	23,4	11,08	12,32	17,292	17,17	4,262	24,65
42	19,59	0,47	20,85	21,54	18,88	20,45	15,67	16,88	16,98	16,24	21,54	0,47	21,07	16,755	17,93	6,079	36,28
43	15,52	21,17	24,48	24,71	19,17	17,81	18,14	16,72	13,55	16,51	24,71	13,55	11,16	18,778	17,975	3,685	19,63
44	15,8	14,88	24,67	24,82	21,98	17,75	16,32	13,91	15,21	16,38	24,82	13,91	10,91	18,172	16,35	4,098	22,55
45	20,86	8,46	21,91	25,32	20,28	21,77	18,41	12,42	17,1	21,44	25,32	8,46	16,86	18,797	20,57	5,001	26,60
46	17,67	20,64	18,87	24,08	18,06	20,5	20,01	2,45	13,61	15,41	24,08	2,45	21,63	17,13	18,465	5,919	34,55
47	14,83	21,09	22	23,33	20,26	17,6	19,41	16,71	17,2	14,94	23,33	14,83	8,5	18,737	18,505	2,934	15,66
48	18	23,6	22,93	22,22	18,64	16,56	16,98	16,39	10,72	13,04	23,6	10,72	12,88	17,908	17,49	4,178	23,33
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	346,39	319,35	442,19	425,51	352,56	396,43	359,32	247,39	311,28	341,57	499,05	170,90	328,15	354,20	362,07	102,91	947,50

Tabela A7: Quantidade de ração ingerida em gramas/dia por cada animal do grupo LN (ligadura do colédoco e dieta sem suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	3,66	0,00	0,00	0,87	0,42	0,00	0,73	0,00	0,00	1,98	3,66	0,00	3,66	0,766	0,21	1,198	156,4
22	1,00	0,00	1,07	0,99	2,49	1,79	1,25	1,24	0,00	0,26	2,49	0,00	2,49	1,009	1,035	0,783	77,59
23	5,03	0,39	5,79	2,99	5,25	3,23	3,87	2,88	0,06	0,00	5,79	0,00	5,79	2,949	3,11	2,166	73,45
24	7,26	5,29	6,87	4,11	6,62	3,67	3,46	5,51	2,08	4,38	7,26	2,08	5,18	4,925	4,835	1,679	34,08
25	8,4	6,22	5,41	6,89	7,22	5,52	5,75	6,00	3,08	2,83	8,4	2,83	5,57	5,732	5,875	1,719	29,98
26	9,38	7,66	10,03	4,37	7,81	8,08	7,18	3,54	7,68	6,38	10,03	3,54	6,49	7,211	7,670	2,012	27,90
27	10,5	6,47	6,07	7,58	11,8	6,55	9,27	5,75	5,17	6,60	11,8	5,17	6,63	7,576	6,575	2,208	29,15
28	12,0	6,02	10,48	10,67	8,21	9,33	11,06	6,18	10,3	9,12	12	6,02	5,98	9,337	9,815	2,010	21,53
29	9,32	8,66	9,95	7,71	11,58	6,61	8,80	6,45	7,85	12,15	12,15	6,45	5,70	8,908	8,73	1,911	21,45
30	12,93	7,99	9,90	7,33	10,69	9,54	11,9	3,38	8,91	9,46	12,93	3,38	9,55	9,203	9,50	2,646	28,75
31	14,21	10,43	12,22	9,00	11,33	9,17	9,80	5,40	13,8	12,25	14,21	5,40	8,81	10,76	10,88	2,608	24,23
32	12,35	12,35	9,33	9,00	12,16	9,63	11,66	6,80	8,64	9,09	12,35	6,80	5,55	10,10	9,48	1,911	18,92
33	11,09	7,42	11,49	11,78	13,67	11,89	9,390	6,18	11,24	10,99	13,67	6,18	7,49	10,51	11,16	2,239	21,29
34	21,06	6,03	13,36	7,93	14,37	10,98	11,77	4,70	11,41	12,64	21,06	4,70	16,36	11,42	11,59	4,638	40,59
35	14,70	9,87	12,15	11,57	15,92	13,04	10,86	5,71	13,48	12,22	15,92	5,71	10,21	11,95	12,18	2,820	23,59
36	19,35	13,04	16,99	11,76	16,01	12,27	10,92	6,65	15,5	12,87	19,35	6,65	12,7	13,54	12,95	3,581	26,46
37	18,96	11,03	10,58	10,00	14,18	11,31	16,44	6,70	11,78	15,84	18,96	6,70	12,26	12,68	11,54	3,630	28,62
38	19,43	18,91	17,26	11,89	12,7	13,99	13,05	5,76	13,1	16,38	19,43	5,76	13,67	14,25	13,54	4,014	28,18
39	16,17	10,97	15,4	16,96	14,28	13,97	12,22	6,79	13,17	12,82	16,96	6,79	10,17	13,27	13,57	2,919	21,99
40	19,27	10,38	14,14	11,22	15,68	11,32	13,08	7,18	11,48	10,21	19,27	7,18	12,09	12,40	11,4	3,349	27,02
41	23,07	13,92	15,02	12,73	12,56	13,51	19,21	7,26	11,57	13,77	23,07	7,26	15,81	14,26	13,64	4,283	30,03
42	14,90	7,07	19,45	16,75	14,76	18,99	8,55	7,73	14,7	17,58	19,45	7,07	12,38	14,05	14,83	4,641	33,04
43	20,93	14,22	17,15	15,54	22,14	13,93	5,04	11,72	11,56	12,47	22,14	5,04	17,1	14,47	14,07	4,924	34,03
44	14,39	15,16	16,77	15,55	13,23	16,10	3,35	10,46	15,25	14,09	16,77	3,35	13,42	13,43	14,77	3,957	29,45
45	7,27	11,76	17,34	9,95	11,88	18,34	7,65	10,39	15,33	9,66	18,34	7,27	11,07	11,96	11,07	3,850	32,20
46	7,93	17,93	15,45	15,72	11,63	13,00	8,6	14,62	13,08	8,34	17,93	7,93	10	12,63	13,04	3,458	27,38
47	14,34	9,29	21,46	5,36	11,44	15,89	9,24	4,33	17,24	9,13	21,46	4,33	17,13	11,77	10,36	5,411	45,96
48	15,01	10,26	11,46	12,09	2,33	14,21	9,69	4,69	11,64	4,87	15,01	2,33	12,68	9,625	10,86	4,270	44,37
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	363,91	258,74	332,59	268,31	312,36	295,86	253,79	174,002	279,1	268,38	411,86	135,92	275,94	280,70	278,33	84,83	1037,61

Tabela A8: Quantidade de ração ingerida em gramas/dia por cada animal do grupo LD (ligadura do colédoco e dieta com suplementação de ácido fólico), com análise estatística descritiva: Valores máximo e mínimo, amplitude de variação (AV), média, mediana, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Idade (dias)	Rato1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato10	Máximo	Mínimo	AV	Média	Mediana	DP	CV
21	1,64	1,44	0,62	1,05	0,73	0,00	0,18	0,00	0,61	1,06	1,64	0,00	1,64	0,733	0,675	0,571	77,95
22	4,41	9,72	0,00	4,59	1,25	3,72	0,05	0,44	4,84	1,73	9,72	0,00	9,72	3,075	2,725	3,027	98,43
23	7,00	6,97	1,55	7,86	2,1	7,41	2,25	0,00	5,6	3,87	7,86	0,00	7,86	4,461	4,735	2,857	64,05
24	6,32	0,04	6,65	3,95	3,21	9,35	2,94	1,46	6,01	5,26	9,35	0,04	9,31	4,519	4,605	2,746	60,76
25	0,72	8,34	6,61	6,86	6,01	8,54	5,41	4,07	9,74	7,23	9,74	0,72	9,02	6,353	6,735	2,566	40,38
26	5,27	7,98	8,99	9,59	5,66	9,11	5,77	4,75	8,32	7,79	9,59	4,75	4,84	7,323	7,885	1,788	24,41
27	9,41	3,22	10,28	9,63	6,49	9,85	5,57	6,38	9,25	9,09	10,28	3,22	7,06	7,917	9,17	2,348	29,65
28	10,21	8,87	11,19	8,05	8,76	10,27	8,19	7,45	12,89	9,67	12,89	7,45	5,44	9,555	9,27	1,647	17,24
29	12,37	5,97	8,75	8,81	7,97	10,69	8,55	10,78	12,6	9,86	12,6	5,97	6,63	9,635	9,335	2,044	21,21
30	0,01	8,2	14,21	13,16	8,72	9,37	8,94	10,19	11,86	10,94	14,21	0,01	14,2	9,56	9,780	3,892	40,71
31	12,94	7,44	13,51	13,51	11,3	12,13	10,22	12,02	13,83	11,31	13,83	7,44	6,39	11,82	12,07	1,927	16,30
32	3,72	10,16	13,66	16,55	11,23	12,07	9,97	10,39	10,82	10,39	16,55	3,72	12,83	10,90	10,60	3,240	29,74
33	14,72	9,56	10,98	11,81	6,29	16,5	9,61	13,06	12,03	11,59	16,50	6,29	10,21	11,61	11,7	2,844	24,49
34	13,56	7,25	20,38	15,27	4,56	5,03	5,11	10,33	14,35	11,54	20,38	4,56	15,82	10,74	10,93	5,269	49,07
35	15,79	12,9	15,2	16,28	9,57	7,84	9,19	11,59	12,43	12,53	16,28	7,84	8,44	12,33	12,48	2,875	23,31
36	15,97	13,87	19,53	16,78	12,22	11,11	11,35	12,16	19,11	11,25	19,53	11,11	8,42	14,33	13,04	3,278	22,86
37	24,43	12,5	21,69	23,65	10,84	16,59	10,36	15,91	15,74	16,13	24,43	10,36	14,07	16,78	16,02	5,021	29,92
38	18,75	16,13	13,89	16,46	10,76	10,17	11,12	16,34	17,81	15,98	18,75	10,17	8,58	14,74	16,05	3,074	20,85
39	22,27	12,58	15,81	19,16	8,98	15,54	7,82	16,34	17,82	10,76	22,27	7,82	14,45	14,71	15,67	4,614	31,37
40	13,32	8,43	15,96	15,04	8,74	8,14	9,48	16,32	7,38	13,36	16,32	7,38	8,94	11,62	11,4	3,523	30,32
41	18,63	12,14	22,82	18,57	9,24	9,51	7,49	14,3	14,78	13,84	22,82	7,49	15,33	14,13	14,07	4,823	34,13
42	0,00	21,7	12,97	19,28	11,95	13,75	8,98	19,47	19,2	21,56	21,7	0,00	21,7	14,89	16,47	6,831	45,89
43	17,25	18,58	18,29	23,52	13,51	19,34	12,2	15,94	13,18	13,36	23,52	12,2	11,32	16,52	16,59	3,560	21,55
44	17,86	16,98	12,73	20,05	4,9	16,65	6,77	14,33	16,02	13,26	20,05	4,9	15,15	13,95	15,17	4,817	34,52
45	23,3	25,47	9,18	20,56	5,86	20,86	4,59	13,44	9,83	13,92	25,47	4,59	20,88	14,70	13,68	7,446	50,65
46	24,86	17,68	12,97	16,82	9,19	16,93	0,00	13,74	12,4	13,14	24,86	0,00	24,86	13,77	13,44	6,421	46,62
47	17,43	19,5	11,09	18,87	4,66	11,83	2,38	11,7	12,89	10,74	19,5	2,38	17,12	12,11	11,76	5,603	46,27
48	16,74	15,47	11,61	16,89	3,66	10,31	1,34	5,78	13,49	12,53	16,89	1,34	15,55	10,78	12,07	5,487	50,89
49	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total	348,9	319,09	341,12	392,62	208,36	312,61	185,83	288,68	334,83	303,69	457,53	131,75	325,78	303,573	308,175	104,14	1083,6

Tabela A9: Parâmetros da função logística calculados a partir do peso observado do P25 ao P49 de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Alfa (g)	340,3	304,4	231,1	280,1
	310,4	296,8	259,9	217,4
	284,9	391,8	267,3	230,3
	336,6	415,2	238,7	238,1
	349,6	345,3	189,3	143,4
	255,0	340,3	254,5	288,4
	297,5	386,8	149,8	134,7
	313,9	235,9	221,8	211,9
	332,8	242,6	228,2	207,5
	283	296,3	177,0	222,6
Beta	-4,109	-3,833	-4,553	-3,873
	-4,663	-4,372	-3,928	-4,117
	-4,294	-3,785	-4,21	-4,25
	-4,024	-4,348	-4,167	-4,14
	-4,432	-4,238	-4,519	-4,624
	-4,199	-3,568	-3,9	-3,476
	-4,277	-3,781	-5,426	-4,86
	-4,08	-3,956	-4,115	-4,617
	-4,044	-4,779	-4,604	-4,011
	-4,533	-3,872	-5,184	-3,895
Gama (d⁻¹)	0,092	0,093	0,138	0,092
	0,059	0,105	0,1	0,074
	0,117	0,093	0,115	0,125
	0,098	0,097	0,112	0,119
	0,118	0,097	0,139	0,151
	0,12	0,089	0,102	0,091
	0,111	0,082	0,175	0,16
	0,112	0,098	0,036	0,125
	0,108	0,113	0,126	0,117
	0,121	0,103	0,155	0,106

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A10: Ponto de inflexão (PI) da curva de crescimento calculado para cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Ponto de Inflexão (dias)	44,57	41,26	32,99	42,01
	38,37	41,64	39,28	55,48
	36,71	40,74	36,61	34,00
	40,89	44,92	37,20	34,79
	37,56	43,47	32,51	30,62
	34,99	40,13	38,23	38,07
	38,53	46,17	31,00	30,37
	36,42	40,24	35,31	36,94
	37,44	42,29	36,54	34,28
	37,46	37,59	33,44	36,74

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A11: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura da carcaça de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	158,0	159,1	137,5	122,1
	178,3	156,5	126,0	123,1
	184,6	207,9	150,7	138,8
	181,6	192,0	135,1	140,1
	224,4	167,2	124,2	85,73
	168,0	183,2	133,9	158,9
	175,6	168,6	92,33	70,72
	203,1	123,5	72,81	120,8
	206,1	163,1	127,2	117,3
	176,4	178,9	106,8	120,0
Teor de água (%)	62,70	66,79	66,23	66,49
	61,44	62,93	66,31	66,38
	63,79	63,45	67,61	64,71
	58,55	59,40	64,17	64,53
	59,70	62,66	68,55	69,66
	62,65	64,33	68,10	64,57
	61,70	64,79	69,94	71,85
	60,80	65,17	66,68	66,53
	62,38	61,69	67,48	63,33
	60,34	61,63	67,75	65,25
Conteúdo de água (g/100g)	99,08	106,3	91,06	81,2
	109,6	98,49	83,55	81,7
	117,8	131,9	101,8	89,84
	106,3	114,1	86,7	90,42
	133,9	104,8	85,16	59,72
	105,3	118,0	91,22	102,6
	108,3	109,27	64,58	50,81
	123,5	80,5	48,55	80,35
	128,6	100,6	85,85	74,27
	106,4	113,86	72,34	78,33
Teor de gordura (%)	14,93	9,325	10,08	9,564
	15,97	14,41	10,72	10,04
	12,92	13,54	8,432	11,86
	19,40	18,65	11,87	11,20
	18,48	14,99	7,398	5,214
	14,32	12,04	8,264	11,51
	15,30	11,78	5,773	3,266
	17,45	10,95	8,790	9,2151
	14,58	14,90	7,884	12,08
	17,14	13,22	6,350	9,897
Conteúdo de gordura (g/100g)	11,63	7,159	6,818	6,376
	12,13	11,39	7,187	6,817
	10,27	10,51	5,947	8,347
	15,19	14,83	8,632	7,858
	14,78	12,03	5,530	3,390
	11,15	9,374	5,764	8,692
	11,77	9,256	3,663	1,925
	13,94	8,339	5,642	6,604
	11,44	11,62	5,333	8,063
	13,32	10,30	4,403	6,837

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A12: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do coração de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	0,895	0,725	0,891	0,719
	0,831	0,794	0,775	0,650
	0,816	1,051	0,960	0,892
	0,757	0,943	0,826	0,86
	0,986	0,868	0,806	0,61
	0,881	0,833	0,910	0,813
	0,884	0,851	0,695	0,765
	1,047	0,714	0,559	0,760
	1,186	0,799	0,938	0,868
	0,871	0,802	0,910	0,799
Teor de água (%)	83,758	92,50	79,78	92,37
	88,09	77,88	91,44	94,79
	90,17	83,65	76,26	78,92
	81,81	76,44	85,90	81,03
	81,61	77,89	83,45	88,41
	87,58	82,19	79,22	90,22
	86,47	78,58	83,40	88,81
	87,87	89,18	90,97	84,63
	87,97	86,21	81,63	81,55
	85,72	88,12	79,83	84,66
Conteúdo de água (g/100g)	0,750	0,671	0,711	0,665
	0,732	0,619	0,708	0,616
	0,736	0,879	0,732	0,704
	0,619	0,721	0,710	0,697
	0,805	0,676	0,673	0,539
	0,772	0,684	0,721	0,733
	0,764	0,669	0,580	0,679
	0,920	0,6377	0,509	0,644
	1,043	0,688	0,766	0,707
	0,747	0,707	0,727	0,677
Teor de gordura (%)	2,502	1,214	3,119	4,656
	2,227	14,25	3,756	3,168
	5,930	2,160	1,886	2,310
	3,370	10,652	3,182	4,802
	4,836	6,6152	2,964	7,082
	3,859	4,803	2,834	6,472
	4,106	6,612	2,876	2,183
	1,470	3,500	5,274	2,262
	1,298	6,324	1,119	3,308
	1,653	1,832	8,283	3,064
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,011	0,004	0,014	0,018
	0,008	0,057	0,015	0,011
	0,021	0,008	0,008	0,010
	0,011	0,042	0,014	0,021
	0,017	0,027	0,014	0,033
	0,016	0,017	0,013	0,025
	0,016	0,026	0,014	0,014
	0,006	0,015	0,026	0,010
	0,006	0,024	0,005	0,016
	0,006	0,006	0,049	0,014

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A13: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do fígado de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	8,737	8,550	14,79	11,96
	8,739	9,110	12,19	13,13
	9,099	7,771	12,92	13,39
	9,557	10,00	11,78	12,37
	10,67	8,281	5,704	5,376
	8,452	8,766	12,56	10,45
	9,779	8,831	9,372	5,061
	10,14	6,776	5,823	8,334
	10,21	7,920	10,29	10,68
	9,273	9,561	8,925	11,40
Teor de água (%)	71,11	71,29	78,36	77,51
	70,96	69,64	79,10	77,36
	72,33	71,10	78,21	77,91
	70,63	70,21	77,56	77,48
	70,41	69,64	76,18	81,67
	72,50	71,87	77,61	75,65
	71,97	70,10	79,51	80,36
	72,68	73,26	82,05	77,56
	72,95	71,98	79,40	78,97
	71,56	71,00	78,69	78,19
Conteúdo de água (g/100g)	6,213	6,095	11,59	9,271
	6,201	6,344	9,640	10,16
	6,581	5,526	10,10	10,43
	6,751	7,023	9,135	9,586
	7,513	5,767	4,345	4,390
	6,127	6,299	9,748	7,910
	7,038	6,190	7,452	4,067
	7,373	4,96	4,778	6,464
	7,446	5,701	8,168	8,434
	6,636	6,788	7,024	8,912
Teor de gordura (%)	3,851	1,210	2,192	2,119
	2,768	4,216	4,626	2,042
	4,182	4,649	2,154	2,451
	0,939	2,987	3,117	2,456
	3,326	3,792	5,675	1,849
	3,780	1,453	2,339	1,603
	3,260	3,860	1,627	2,262
	2,771	1,662	2,031	2,917
	2,601	3,631	2,010	1,189
	3,055	3,733	2,484	1,665
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,166	0,050	0,159	0,138
	0,103	0,194	0,170	0,148
	0,164	0,135	0,130	0,166
	0,039	0,124	0,198	0,152
	0,126	0,151	0,195	0,075
	0,148	0,054	0,153	0,080
	0,140	0,159	0,105	0,095
	0,111	0,069	0,104	0,144
	0,101	0,137	0,110	0,072
	0,125	0,155	0,144	0,109

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A14: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do rim de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	1,622	1,540	2,420	2,104
	1,754	1,666	1,607	1,851
	1,924	2,198	2,340	2,045
	1,664	1,962	1,715	1,917
	2,066	1,486	1,991	1,575
	1,800	2,050	2,230	1,724
	1,772	1,782	1,847	1,361
	1,960	1,506	1,324	1,82
	1,891	1,595	1,963	1,663
	2,036	1,674	1,784	1,899
Teor de água (%)	82,64	82,03	77,09	79,64
	81,34	76,52	82,06	82,22
	81,39	80,32	76,72	76,39
	78,02	75,48	80,55	76,58
	78,45	76,34	79,11	83,28
	81,38	78,52	77,11	80,87
	81,78	76,39	80,48	83,44
	82,84	83,09	81,91	79,37
	84,70	84,73	75,55	78,29
	80,15	79,27	78,18	79,92
Conteúdo de água (g/100g)	1,341	1,263	1,865	1,675
	1,427	1,275	1,319	1,522
	1,566	1,765	1,795	1,562
	1,298	1,481	1,381	1,468
	1,620	1,134	1,575	1,312
	1,462	1,610	1,719	1,394
	1,449	1,361	1,486	1,136
	1,623	1,251	1,085	1,444
	1,602	1,352	1,483	1,302
	1,632	0,666	1,395	1,517
Teor de gordura (%)	2,854	2,461	2,583	3,403
	2,588	9,058	1,954	1,562
	1,860	2,894	3,188	3,090
	3,005	5,138	2,636	6,046
	3,737	9,703	1,220	4,292
	2,784	2,507	4,207	2,181
	3,144	3,282	2,009	5,385
	3,046	2,729	3,398	4,253
	1,808	3,028	3,738	2,814
	3,050	42,138	3,0877	1,680
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,023	0,018	0,031	0,039
	0,019	0,076	0,017	0,016
	0,015	0,024	0,035	0,032
	0,021	0,042	0,024	0,058
	0,027	0,069	0,015	0,051
	0,023	0,022	0,049	0,018
	0,024	0,027	0,025	0,061
	0,023	0,025	0,040	0,046
	0,013	0,023	0,039	0,027
	0,027	0,036	0,036	0,018

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A15: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do músculo de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	0,481	0,488	0,550	0,354
	0,480	0,423	0,501	0,338
	0,510	0,608	0,537	0,489
	0,348	0,345	0,406	0,306
	0,522	0,451	0,324	0,217
	0,508	0,487	0,485	0,469
	0,427	0,432	0,309	0,266
	0,598	0,428	0,229	0,503
	0,682	0,527	0,535	0,393
	0,517	0,461	0,331	0,266
Teor de água (%)	85,39	86,16	78,77	84,26
	87,23	75,61	93,83	78,22
	88,46	84,59	78,11	75,20
	85,89	79,79	89,90	77,93
	85,99	76,95	86,67	89,22
	86,26	83,68	78,27	86,91
	85,57	79,02	86,27	78,86
	96,84	89,97	92,81	89,08
	87,06	87,49	79,04	86,56
	83,49	85,85	87,51	75,21
Conteúdo de água (g/100g)	0,411	0,420	0,433	0,298
	0,419	0,320	0,470	0,264
	0,451	0,514	0,420	0,368
	0,299	0,276	0,365	0,238
	0,449	0,347	0,281	0,194
	0,438	0,407	0,380	0,408
	0,365	0,342	0,266	0,210
	0,579	0,385	0,213	0,448
	0,594	0,461	0,423	0,340
	0,432	0,396	0,290	0,200
Teor de gordura (%)	8,314	10,58	5,472	8,898
	7,251	10,20	2,574	12,49
	4,899	4,622	0,689	7,007
	8,822	10,31	4,632	8,306
	6,134	15,454	6,786	9,212
	5,098	5,261	1,154	4,795
	9,065	13,20	4,728	7,750
	1,605	3,391	3,313	4,255
	3,182	5,962	1,720	7,536
	7,251	9,924	5,912	6,612
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,020	0,025	0,015	0,017
	0,015	0,022	0,007	0,023
	0,011	0,010	0,002	0,017
	0,013	0,015	0,010	0,013
	0,011	0,033	0,013	0,015
	0,012	0,011	0,003	0,011
	0,017	0,027	0,010	0,017
	0,004	0,009	0,007	0,013
	0,008	0,015	0,005	0,017
	0,016	0,020	0,013	0,010

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A16: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do baço de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	0,571	0,854	1,338	1,119
	0,766	0,661	1,618	1,344
	0,761	0,840	2,205	1,376
	0,572	0,870	1,789	1,971
	0,787	0,873	1,014	1,130
	0,601	0,521	1,987	0,999
	0,699	0,541	1,921	1,660
	0,690	0,472	0,733	1,410
	0,699	0,714	2,669	2,207
	0,726	0,646	0,692	1,410
Teor de água (%)	96,74	89,32	79,07	85,67
	88,30	78,87	84,36	85,49
	90,79	81,75	78,12	78,75
	83,66	76,55	81,97	78,07
	81,25	78,15	79,31	83,13
	87,55	84,31	78,54	88,07
	83,89	80,43	79,17	83,85
	90,84	91,10	87,98	82,89
	94,33	86,74	78,52	80,68
	77,15	91,42	80,78	79,74
Conteúdo de água (g/100g)	0,273	0,368	0,520	0,523
	0,288	0,263	0,726	0,634
	0,297	0,256	1,172	0,549
	0,206	0,276	0,789	0,770
	0,228	0,327	0,484	0,712
	0,244	0,187	0,812	0,418
	0,257	0,203	1,045	1,160
	0,246	0,265	0,571	0,693
	0,251	0,296	1,114	1,013
	0,247	0,257	0,216	0,647
Teor de gordura (%)	2,782	3,653	5,163	3,627
	5,703	12,33	1,836	2,217
	3,626	6,094	0,565	3,743
	6,064	6,847	3,466	4,225
	2,021	6,274	2,042	3,151
	8,390	9,338	1,681	4,495
	6,105	14,65	1,510	5,398
	2,783	3,476	7,149	1,887
	2,561	8,512	1,214	1,794
	6,624	2,276	12,16	3,765
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,008	0,015	0,034	0,022
	0,019	0,041	0,016	0,016
	0,012	0,019	0,008	0,026
	0,015	0,025	0,033	0,042
	0,006	0,026	0,012	0,027
	0,023	0,021	0,017	0,021
	0,019	0,037	0,020	0,075
	0,007	0,010	0,046	0,016
	0,007	0,029	0,017	0,022
	0,021	0,006	0,055	0,030

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A17: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do estômago de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	0,968	0,689	1,141	1,111
	0,993	0,830	1,080	0,864
	1,041	1,105	1,295	1,167
	0,880	1,238	0,933	1,042
	1,231	1,216	0,718	0,818
	1,065	0,988	1,251	1,014
	1,143	0,933	1,104	0,679
	1,137	1,258	0,696	0,891
	1,313	1,247	1,058	1,163
	1,028	0,934	0,782	0,884
Teor de água (%)	87,18	93,27	80,55	84,69
	87,42	75,35	85,16	89,07
	87,35	79,15	81,98	80,38
	83,40	73,03	86,88	79,19
	71,67	77,57	90,35	88,63
	83,01	77,00	82,02	87,34
	83,81	76,06	78,91	90,74
	84,53	89,48	91,94	86,14
	80,62	87,99	79,36	81,04
	78,32	87,37	85,47	86,36
Conteúdo de água (g/100g)	0,416	0,310	0,452	0,513
	0,370	0,316	0,490	0,425
	0,391	0,327	0,497	0,476
	0,316	0,374	0,436	0,413
	0,314	0,452	0,390	0,550
	0,410	0,323	0,534	0,421
	0,420	0,331	0,599	0,514
	0,378	0,694	0,567	0,455
	0,403	0,525	0,446	0,536
	0,355	0,355	0,434	0,439
Teor de gordura (%)	3,729	6,572	4,478	5,140
	8,004	19,24	7,007	4,260
	8,561	12,63	3,180	2,605
	8,871	13,18	5,958	8,467
	16,71	12,62	7,687	6,026
	8,063	10,64	1,615	7,713
	5,234	12,76	0,724	4,638
	6,330	1,773	4,810	4,477
	9,673	6,133	5,862	8,269
	11,38	7,198	8,440	7,904
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,018	0,022	0,025	0,031
	0,034	0,081	0,040	0,020
	0,038	0,052	0,019	0,015
	0,034	0,067	0,030	0,044
	0,073	0,073	0,033	0,037
	0,040	0,045	0,010	0,037
	0,026	0,055	0,005	0,026
	0,028	0,014	0,030	0,024
	0,048	0,036	0,033	0,055
	0,051	0,029	0,043	0,040

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A18: Peso fresco, teor e conteúdo de água, teor e conteúdo de gordura do intestino delgado de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Peso fresco (g)	6,167	6,003	6,037	5,439
	5,809	5,342	6,033	5,954
	5,910	6,944	7,008	5,685
	4,717	6,335	4,941	5,994
	6,669	5,285	3,539	3,864
	5,999	5,732	6,220	5,215
	6,306	5,417	5,312	2,879
	6,091	7,374	3,783	4,496
	6,695	5,489	5,570	5,376
	5,476	5,650	4,906	5,410
Teor de água (%)	77,99	81,99	81,65	79,23
	76,06	77,20	80,66	78,58
	77,77	77,20	78,90	80,14
	77,81	75,61	78,50	78,42
	74,95	72,67	79,81	85,19
	78,64	79,11	78,64	79,96
	77,16	75,26	81,17	83,19
	78,25	83,90	79,91	81,17
	78,09	79,90	79,12	79,40
	76,83	78,40	78,22	78,56
Conteúdo de água (g/100g)	2,371	2,375	2,425	2,352
	1,882	2,082	2,589	2,583
	1,979	2,002	2,589	2,310
	1,582	1,984	2,087	2,353
	1,781	1,842	1,699	2,496
	2,1863	1,928	2,547	1,983
	2,132	1,900	2,963	1,996
	1,875	3,813	2,678	2,165
	1,990	2,097	2,343	2,429
	1,854	1,9297	2,492	2,446
Teor de gordura (%)	7,445	2,347	3,212	4,210
	7,874	5,964	3,902	4,380
	6,331	8,827	4,489	4,756
	4,467	6,791	5,422	5,892
	8,659	12,11	3,959	1,674
	6,753	5,987	4,725	4,337
	6,455	8,251	3,320	4,342
	7,430	4,979	6,563	2,429
	8,175	4,784	4,402	5,312
	6,312	6,097	5,036	5,872
Conteúdo de gordura (g/100g)	0,226	0,068	0,095	0,125
	0,195	0,161	0,125	0,144
	0,161	0,229	0,147	0,137
	0,091	0,178	0,144	0,177
	0,206	0,307	0,084	0,049
	0,188	0,146	0,153	0,107
	0,178	0,208	0,121	0,104
	0,178	0,226	0,220	0,065
	0,208	0,125	0,130	0,162
	0,152	0,150	0,160	0,183

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); SD - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); LN - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); LD - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A19: Dosagens bioquímicas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), γ -glutamiltransferase (GGT), vitamina A e vitamina E de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
AST (U/L)	76	82	781	750
	126	65	631	960
	101	104	159	917
	109	60	404	950
	112	58	1346	1245
	73	128	673	1197
	93	170	528	234
	92	74	972	1095
	38	103	952	2010
	60	150	716	875
ALT (U/L)	22	23	228	175
	30	27	170	236
	37	31	517	259
	38	51	223	125
	24	35	164	285
	33	10	99	323
	90	37	200	240
	30	45	311	126
	50	31	116	183
	23	22	209	196
GGT (U/L)	0,2	2,0	78,0	38,8
	1,0	1,3	72,0	76,0
	0,5	2,0	101,0	38,0
	1,0	0,9	19,0	121,0
	0,0	0,8	144,0	345,0
	0,5	1,0	55,0	22,0
	1,7	1,0	140,0	560,0
	0,5	1,0	375,0	34,0
	2,0	0,9	58,0	193,0
	0,6	0,7	173,0	37,0
Vitamina A (μm/l)	2,009	2,512	0,838	0,278
	2,240	2,879	0,387	1,174
	1,703	2,186	1,213	1,280
	2,629	1,726	1,149	0,355
	2,577	1,652	1,440	0,223
	0,918	2,400	1,662	0,847
	1,276	2,285	2,166	0,419
	0,863	2,088	1,432	0,517
	1,125	0,948	2,246	0,368
	1,661	2,203	1,829	0,625
Vitamina E (μm/l)	20,79	17,81	3,667	7,466
	21,79	22,77	9,350	5,124
	14,76	16,20	3,767	2,783
	25,45	18,43	8,728	7,493
	27,08	23,59	5,231	11,37
	15,30	19,96	3,432	8,013
	17,04	22,95	4,510	9,938
	10,76	17,32	4,756	3,892
	16,62	14,89	2,561	5,222
	13,87	16,63	4,735	7,109

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A20: Dosagens bioquímicas: Colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, Proteína total e Albumina de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Colesterol Total (mg/dl)	87	76	153	152
	86	81	118	173
	64	76	134	136
	81	75	128	179
	95	65	72	175
	69	89	137	134
	97	95	115	186
	83	93	157	118
	80	77	98	150
	75	74	141	127
HDL-Colesterol (mg/dl)	53	33	68	74
	34	50	52	82
	28	30	38	68
	37	42	54	57
	42	36	46	70
	33	44	27	65
	46	32	48	51
	45	48	53	40
	42	38	37	36
	37	39	49	55
Triglicérides (mg/dl)	53	76	105	111
	62	39	66	131
	57	40	130	123
	82	56	99	173
	105	62	95	167
	50	130	156	142
	48	67	83	183
	31	28	114	109
	22	36	80	104
	28	40	165	108
Proteína total (g/dl)	5,7	6,8	5,1	5,9
	6,6	5,4	5,6	6,5
	5,7	7,3	2,3	5,5
	6,1	5,2	5,7	5,9
	7,2	4,6	4,9	4,9
	6,2	7,1	5,8	5,8
	5,8	6,4	5,9	5,2
	5,6	5,1	5,0	5,9
	5,7	5,3	5,3	6,2
	5,8	5,7	7,1	5,4
Albumina (g/dl)	2,9	2,8	1,9	2,2
	3,5	2,7	1,9	2,2
	2,8	3,3	2,3	2,0
	2,9	2,6	2,2	1,9
	3,7	2,2	1,4	1,8
	3,1	3,3	2,1	2,6
	3,0	3,4	1,7	1,4
	3,0	2,7	1,9	2,0
	2,9	2,9	1,8	2,0
	3,0	2,9	2,4	1,8

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A21: Teste de tempo de sono pós pentobarbital de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Tempo de Sono (minutos)	85	71	156	262
	61	41	242	59
	74	43	230	275
	58	32	314	227
	48	50	303	226
	34	70	322	75
	40	43	182	118
	63	31	191	207
	62	80	188	200
	46	73	475	107

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A22: Balanço nitrogenado (BN) e conteúdo de nitrogênio da carcaça de cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Balanço de nitrogênio (gN₂)	1,586	2,172	0,053	1,780
	3,126	1,996	0,253	2,486
	2,386	3,038	0,668	0,970
	2,150	2,777	1,522	1,761
	2,677	2,667	1,184	0,635
	2,137	2,5747	0,916	1,931
	2,056	2,233	0,004	0,004
	2,187	1,733	0,048	1,664
	2,308	1,832	1,112	1,947
	2,055	2,456	1,287	1,997
Nitrogênio da carcaça (gN₂)	16,38	13,95	14,10	13,65
	15,32	17,44	12,13	14,10
	20,63	21,38	14,71	12,74
	16,68	13,19	13,50	10,16
	13,35	13,80	13,80	13,65
	18,2	13,95	14,56	13,95
	19,41	13,51	13,50	13,50
	17,90	14,26	18,35	16,38
	13,95	13,65	15,77	12,44
	13,95	14,86	13,80	13,80

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

Tabela A23: Proliferação ductal, Degeneração hidrópica, esteatose, fibrose, inflamação, apoptose, número de mitoses e áreas de necrose para cada animal de cada grupo experimental.

	SN	SD	LN	LD
Degeneração Hidrópica(1-3+)	1	0	1	1
	0	1	1	0
	0	1	1	1
	1	1	1	1
	1	0	0	1
	0	1	0	0
	0	1	0	0
	0	0	1	0
	0	0	1	1
Esteatose (1-3+)	0	0	1	1
	0	0	2	1
	0	0	1	1
	1	1	0	1
	0	0	1	1
	0	0	0	1
	1	0	1	1
	0	0	1	0
	0	0	2	0
Fibrose (1-3+)	0	0	1	0
	0	0	3	2
	0	0	3	3
	0	0	3	2
	0	0	3	3
	0	0	2	2
	0	0	2	3
	0	0	3	3
	0	0	3	3
Inflamação (1-3+)	0	0	2	1
	0	0	1	1
	0	0	2	2
	0	0	3	2
	0	0	2	2
	0	0	2	1
	0	0	2	2
	0	0	2	2
	0	0	2	2

Continua

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

<i>Continuação</i>				
	SN	SD	LN	LD
Apoptose (1-3+)	0	0	4	0
	0	0	0	0
	0	0	3	0
	0	0	2	2
	0	0	0	1
	0	0	3	1
	0	0	0	2
	0	0	3	1
	0	0	2	3
	0	0	3	0
Nº de mitoses (20campos/40x)	5	2	7	5
	13	5	5	3
	8	3	7	3
	1	12	12	7
	2	3	6	2
	1	2	2	11
	2	2	3	7
	1	3	4	5
	2	7	6	5
2	4	2	5	
Área necrose (10campos/10x)	0	0	15	12
	0	0	13	21
	0	0	9	15
	0	0	12	10
	0	0	18	12
	0	0	13	17
	0	0	10	9
	0	0	19	20
	0	0	15	12
0	0	7	15	
Proliferação Ductal (1-3+)	0	0	2	3
	0	0	3	3
	0	0	3	3
	0	0	3	2
	0	0	3	3
	0	0	2	2
	0	0	2	3
	0	0	3	3
	0	0	3	3
0	0	3	3	

SN - grupo sem colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **SD** - grupo sem colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal); **LN** - grupo com colestase tratado sem suplementação de ácido fólico (0,2mg de ácido fólico/peso do animal); **LD** - grupo com colestase tratado com suplementação de ácido fólico (0,4mg de ácido fólico/peso do animal).

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)