

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 27/02/2028.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Higor Hernany Dias

**Ação da sinvastatina no perfil astrocitário e microglial
em modelo de privação crônica de sono em
ratos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia e
Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Assoc. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Botucatu

2026

Higor Hernany Dias

Ação da sinvastatina no perfil astrocitário e
microglial em modelo de privação crônica de sono em
ratos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia
e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Assoc. José de Anchieta de Castro e Horta Júnior

Botucatu

2026

H557a Hernany Dias, Higor
Ação da sinvastatina no perfil astrocitário e
microglial em modelo de privação crônica de sono
em ratos / Higor Hernany Dias. -- Botucatu, 2026
68 p. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: José de Anchieta de Castro e Horta
Júnior

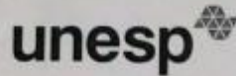
1. Células Gliais. 2. Hipocampo. 3. Amígdala. 4.
Sinvastatina. 5. Privação de sono. I. Título.

Impactos sociais da pesquisa

A privação crônica de sono é um problema relevante de saúde pública que está relacionado com o estilo de vida contemporâneo, que impacta diretamente a qualidade de vida sobre a saúde física, mental e cognitiva da população. Evidências sugerem que a privação de sono pode afetar processos neuroinflamatórios mediados por células gliais, contribuindo para o desenvolvimento de transtornos neurológicos. As estatinas como medicamentos hipolipemiantes, no qual milhares de pessoas utilizam diariamente, podem exercer efeitos sobre o sistema nervoso central. O estudo dos efeitos da sinvastatina sobre a reatividade glial podem oferecer *insights* importantes sobre a compreensão dos mecanismos biológicos moduláveis por intervenções farmacológicas. O estudo está alinhado com a agenda dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS-3 Saúde e Bem-estar).

Social Impacts of Research

Chronic sleep deprivation is a significant public health issue linked to contemporary lifestyles, which directly impacts the population's quality of life in terms of physical, mental, and cognitive health. Evidence suggests that sleep deprivation may affect glial cell-mediated neuroinflammatory processes, contributing to the development of neurological disorders. Statins, as lipid-lowering medications used daily by thousands of people, may exert effects on the central nervous system. The study of the effects of simvastatin on glial reactivity may offer important insights into understanding the biological mechanisms that can be modulated by pharmacological interventions. The study aligns with the agenda of the Sustainable Development Goals (SDG 3: Good Health and Well-being).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE HIGOR HERNANY DIAS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E MEDICINA TRANSLACIONAL, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 27 de fevereiro de 2026, às 14h, no(a) Sala de Reuniões - Prof. Emérito José Carlos Souza Trindade - 1º andar do Prédio da Administração - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de HIGOR HERNANY DIAS, intitulada "Ação da sinvastatina no perfil astrocitário e microglial em modelo de privação crônica de sono em ratos

", sob orientação do Prof. Dr. Jose de Anchieta de Castro e Horta Junior. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOSE DE ANCHIETA DE CASTRO E HORTA JUNIOR (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof. Dr. LUIS ALBERTO DOMINGO FRANCIA FARJE (Participação Presencial) do(a) Centro de Paula Souza (FATEC - Botucatu), Prof. Dr. ROGÉRIO MARTINS AMORIM (Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica Veterinária / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMVZ. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOSE DE ANCHIETA DE CASTRO E HORTA JUNIOR

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, a meu pai Adevaldo Antonio Dias (falecido em 28/06/2021), e a minha mãe Terezinha Angela Dias. A força que desenvolvi foi graças a vocês, e se cheguei até aqui, foi por ter vocês em meus pensamentos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Adevaldo e Terezinha (Angela), que me proporcionaram toda a força de vontade que tenho hoje em dia. Em especial a minha mãe, que sempre me apoiou e desejou o melhor para mim em tudo que eu fizesse.

Ao meu caro orientador Prof. José de Anchieta, que de maneira brilhante, sempre proporcionou a melhor relação entre mestre e aprendiz. Sempre se mostrando paciente e atencioso aos detalhes, e entre risadas e seriedade mostrou-se ser um exemplo de como é ser um bom pesquisador.

Aos meus queridos amigos de laboratório, em especial aos meus veteranos: Gabriela Larissa (vulgo Gabi), Kevin Muller (Gênio da Junção neuromuscular), Stephane Alves (Ste) e Youssef (You), que me mostraram o caminho das pedras, sempre da melhor maneira possível. De todo o coração, agradeço imensamente a vocês, que me mostraram o verdadeiro significado de ciência, e que a união entre brincadeiras e conhecimento é o melhor jeito de desenvolver uma boa equipe de laboratório.

Gostaria também de agradecer imensamente aos queridos alunos de iniciação científica: Verônica, Ygor, Malu, Mari, Yane, Pamela, Francisco e Giulia, que além ensiná-los, pude aprender com todos vocês. Entre muitas risadas e compromissos, o método científico era feito. Agradeço por toda a paciência que tiveram, e que eu tenha ajudado vocês em seus momentos de dúvida.

Um agradecimento especial à servidora Marcia, secretária do PPG em Cirurgia e Medicina Translacional, que sempre foi paciente com todas as minhas diversas dúvidas durante esses dois anos. E que foi essencial para a conclusão deste trabalho.

Gostaria de agradecer aos membros da banca de acompanhamento e qualificação: Prof. Pablo (UFRJ) e Profa. Selma (Unesp - Botucatu), por ter abrilhantado às discussões e conceitos relevantes sobre as células gliais.

Aos membros da banca de defesa que prontamente aceitaram participar desta

jornada, Prof. Luis Farje (Lucho), meu querido orientador de TCC na graduação, e ao Prof. Rogério Amorim, que prontamente se disponibilizou a participar, e a enriquecer a discussão sobre às células gliais.

Meus agradecimentos ao PPG em Cirurgia e Medicina Translacional que forneceu todos os recursos para a minha formação acadêmica.

Agradeço ao Instituto de Biociências de Botucatu – Unesp, por estar ligado ao laboratório de Neuromorfologia, onde a pesquisa foi desenvolvida, e por todos os recursos materiais necessários para a realização desta pesquisa.

E por fim, a agência financiadora CAPES que possibilitou a execução deste trabalho, e por contribuir com a permanência na pós-graduação através da bolsa de mestrado concedida.

Não importa quanto a vida possa ser ruim, sempre existe algo que você pode fazer, e triunfar. Enquanto há vida, há esperança.

- Stephen Hawking

RESUMO

A privação crônica de sono compromete a homeostase do sistema nervoso, induzindo alterações comportamentais e neuroinflamação glial, particularmente no hipocampo (HPC) e amígdala (AMY). Embora as estatinas apresentem propriedades pleiotrópicas com potencial neuroprotetor, sua influência sobre a reatividade glial neste contexto específico permanece inexplorada. O objetivo deste trabalho é avaliar em ratos, o efeito da privação crônica do sono e sua associação com a sinvastatina frente a resposta astrocitária e microglial. Ratos Wistar machos (~75 dias; n=15/grupo) foram distribuídos em quatro grupos: Controle (GC), Privado de Sono (GP) e Tratados com Sinvastatina (GPS-: 4,2 mg/kg; GPS+: 20 mg/kg). A privação ocorreu pelo método de plataforma múltipla modificada (18h/dia) durante 45 dias consecutivos, com administração oral diária do fármaco. A interação social/agressiva foi avaliada pelo teste residente-intruso (22º dia). Ao final (45 dias), coletou-se sangue (n=8) para dosagem de citocinas (IL-4, -5, -6, -8, -10, TNF- α , TGF- β) via ELISA, testes bioquímicos para dosagem de colesterol, HDL e triglicérides. Os encéfalos (n=7) foram coletados para contagem de GFAP e IBA1, marcadores de astrócitos e micróglia, respectivamente. As análises estatísticas foram realizadas com ANOVA e pós-teste de Tukey para dados paramétricos, e Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para dados não paramétricos. A sinvastatina promoveu a redução de triglicérides e colesterol nos animais. No teste de residente-intruso, os animais tratados tiveram uma interação maior com o ambiente do que com o intruso em relação aos grupos não tratados. Na dosagem de citocinas, o GPS+ apresentou uma redução de IL-5 e TGF- β em relação ao GC, mas houve um aumento em IL-8 frente ao GC e GP. Na contagem de células gliais no HPC dorsal, tanto astrócitos (GFAP+) quanto células microgliais (IBA1+) estavam em maior número no GP em relação ao GC, alteração revertida nos grupos tratados com sinvastatina. Na AMY, a privação crônica de sono não produziu alterações gliais relevantes embora os resultados indicam que CeA é mais sensível as alterações da privação de sono comparado a BLA. Os resultados destacam o potencial da sinvastatina em modular as alterações gliais, principalmente no HPC dorsal. Estudos complementares são necessários para compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na interação das estatinas, das células gliais e da privação de sono.

Palavras-chave: Células gliais, Hipocampo, Amígdala, Sinvastatina, Privação de sono.

ABSTRACT

Chronic sleep deprivation compromises nervous system homeostasis, inducing behavioral changes and glial neuroinflammation, particularly in the hippocampus (HPC) and amygdala (AMY). Although statins have pleiotropic properties with neuroprotective potential, their influence on glial reactivity in this specific context remains unexplored. The objective of this study is to evaluate in rats the effect of chronic sleep deprivation and its association with simvastatin on astrocytic and microglial response. Male Wistar rats (~75 days; n=15/group) were divided into four groups: Control (GC), Sleep Deprived (GP) and Treated with Simvastatin (GPS-: 4.2 mg/kg; GPS+: 20 mg/kg). Deprivation was achieved using the modified multiple platform method (18 h/day) for 45 consecutive days, with daily oral administration of the drug. Social/aggressive interaction was assessed using the resident-intruder test (22nd day). At the end (45 days), blood was collected (n=8) for cytokine (IL-4, -5, -6, -8, -10, TNF- α , TGF- β) dosage via ELISA, biochemical tests for cholesterol, HDL, and triglyceride dosage. Brains (n=7) were collected for GFAP and IBA1 counts, markers of astrocytes and microglia, respectively. Statistical analyses were performed using ANOVA and Tukey's post-test for parametric data, and Kruskal-Wallis followed by Dunn's test for nonparametric data. Simvastatin promoted a reduction in triglycerides and cholesterol in the animals. In the resident-intruder test, the treated animals had greater interaction with the environment than with the intruder compared to the untreated groups. In cytokine measurement, GPS+ showed a reduction in IL-5 and TGF- β compared to GC, but there was an increase in IL-8 compared to GC and GP. In the glial cell count in the dorsal HPC, both astrocytes (GFAP+) and microglia (IBA1+) were more numerous in GP than in GC, a change that was reversed in the groups treated with simvastatin. In the AMY, chronic sleep deprivation did not produce relevant glial changes, although the results indicate that CeA is more sensitive to sleep deprivation changes compared to BLA. The results highlight the potential of simvastatin to modulate glial changes, especially in the dorsal HPC. Further studies are needed to understand the cellular and molecular mechanisms involved in the interaction of statins, glial cells, and sleep deprivation.

Keywords: Glial cells, Hippocampus, Amygdala, Simvastatin, Sleep deprivation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Citoarquitetura do HPC dorsal de rato em secção coronal	18
Figura 2. Citoarquitetura da AMY de rato em secção coronal	19
Figura 3. Aparato utilizado para manutenção dos animais durante o período de privação do sono empregando o método de plataforma múltipla modificada.....	28
Figura 4. Preparo para administração diária do veículo com ou sem sinvastatina	29
Figura 5. Ilustração do teste comportamental: Paradigma do Residente-intruso	30
Figura 6. Citoarquitetura do HPC dorsal. (A) Esquema ao nível de bregma -3.50 mm (PAXINOS e WATSON, 2007). (B) Fotomicrografia de secção coronal do HPC dorsal após o protocolo de imuno-histoquímica para GFAP	34
Figura 7. Fotomicrografia de corte histológico coronal da parte dorsal do HPC	34
Figura 8. Fotomicrografia de corte histológico coronal da parte dorsal do HPC após o protocolo de imuno-histoquímica para IBA1	35
Figura 9. Citoarquitetura da AMY. (A) Esquema ao nível de bregma -2.90 mm (PAXINOS e WATSON, 2007). (B) Fotomicrografia de secção histológica coronal da AMY	35
Figura 10. Fotomicrografias de secções histológicas coronais em maior aumento para evidenciar o padrão de imunorreatividade ao IBA1 e GFAP	36
Figura 11. Esquema do desenho experimental do estudo.	38
Figura 12. Gráficos das análises do teste Residente-intruso. s resultados estão expressos pela média $\pm$ SEM (GC n=7), (GP n=7), (GPS- n=8), e (GPS+ n=8). Na análise em B foi empregado teste ANOVA, de um fator, com pós-teste de Tukey e nas análises A C, D e E foi empregado teste Kruskal-wallis, com pós-teste de Dunn. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001.....	39
Figura 13. Gráficos das análises do perfil inflamatório no soro e plasma. Concentração das citocinas inflamatórias no soro e plasma (pg/mL). Valores expressos pela média $\pm$ SEM (GC n=7), (GP n=7), (GPS+ n=8). Nos testes A, B, E, F e G (C, D = ANOVA – Welch) foi empregado Teste ANOVA, de um fator, com pós-teste de Tukey. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.	40
Figura 14. Gráficos das análises dos testes bioquímicos. Os dados são expressos como médias $\pm$ SEM. N=8/grupo. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001.	41
Figura 15. Gráficos das análises da contagem de células imunorreativas a GFAP no HPC dorsal (CA1, CA3 e GD) (GDS = giro denteado superior; GDI = giro denteado	

inferior). Valores expressos pela média e desvio padrão. (n=6/grupo - HPC direito + esquerdo - n=12). Nos testes A, B, D, E e F foi empregado Teste ANOVA, de um fator, com pós-teste de Tukey e nos testes C foi empregado Kruskal-wallis, com pós-teste de Dunn. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, ****P<0,0001.	43
Figura 16. Gráficos das análises da contagem de células imunorreativas a IBA1 no HPC dorsal (CA1, CA3 e GD) (GDS = giro denteado superior; GDI = giro denteado inferior).	45
Figura 17. Gráficos das análises da contagem de células imunorreativas a GFAP na AMY (BLA + CeA).	46
Figura 18. Gráficos das análises da contagem de células imunorreativas a IBA1 na AMY (BLA + CeA).	47

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AASM - da American Academy of Sleep Medicine

AMY - Amígdala

ANOVA – Análise de variância

BHE – Barreira Hematoencefálica

BLA – Núcleo basolateral da amígdala

CEATOX – Centro de

Assistência Toxicológica

CeA – Núcleo central da Amígdala

DAB - 3,3'-Diaminobenzidina

ELISA – Ensaio imunoenzimático

GC – Grupo controle

GP – Grupo privação de sono

GPS- - Grupo privação de sono com dose menor

GPS+ - Grupo privação de sono com dose maior

GFAP - proteína glial fibrilar ácida

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

HPC – Hipocampo

HPC dorsal – Hipocampo dorsal

IBA1 - molécula adaptadora de ligação ao cálcio ionizado 1

NREM – Sono de movimento não rápido dos olhos

PVC – Policloreto de Vinila

REM – Sono de movimento rápido dos olhos

SUS – Sistema Único de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVO GERAL	25
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1. ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS	26
3.2. PROTOCOLO DE PRIVAÇÃO DE SONO	27
3.3. ADMINISTRAÇÃO DE SINVASTATINA	28
3.4. TESTE COMPORTAMENTAL: PARADIGMA INTRUSO-RESIDENTE	29
3.5 EUTANÁSIA E MANIPULAÇÃO DO MATERIAL BIOLÓGICO	30
3.6 PROTOLOGO DE IMUNOHISTOQUÍMICA PARA GFAP E IBA1	32
3.6.1 CONTAGEM DE CÉLULAS E ANÁLISE DE IMAGEM	33
3.7 ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA)	36
3.8 EXAMES BIOQUÍMICOS	37
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
4. RESULTADOS	39
4.1 Análise de comportamento: Paradigma Residente-Intruso	39
4.2 Análise do ensaio imunoenzimático (ELISA)	40
4.3 Análise dos exames bioquímicos	41
4.4 Imunorreatividade a GFAP no HPC dorsal	42
4.5 Imunorreatividade a IBA1 no HPC dorsal	43
4.6 Imunorreatividade a GFAP na AMY	45
4.7 Imunorreatividade a IBA1 na AMY	46
5. DISCUSSÃO	48
5.1 Paradigma Residente-Intruso	48
5.2 Ensaio imunoenzimático (ELISA)	49
5.3 Exames bioquímicos	50
5.4 Imunorreatividade de GFAP e IBA1 no HPC dorsal	51
5.5 Imunorreatividade a GFAP e IBA1 na AMY	52
6. CONCLUSÃO	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

1. INTRODUÇÃO

A privação crônica de sono é um crescente problema de saúde pública, associada a diversas condições clínicas, incluindo doenças cardiovasculares, neoplasias malignas, diabetes e hipertensão (Chattu *et al.*, 2019). A duração média global do sono na população foi de 7 horas, variando conforme a idade, sexo, localização geográfica e situação econômica (Coutrot *et al.*, 2022). No Brasil, a Associação Brasileira do Sono observou um aumento nos relatos de problemas de sono, passando de 56,7% em 2018 para 60,4% em 2019, com uma duração de sono inferior a 7 horas diárias (Associação Brasileira Do Sono, 2019). A duração saudável de sono pode variar ao decorrer da vida. Em recém-nascidos, os períodos tendem a serem mais longos, entre 14 e 17 horas por dia, reduzindo de 8 a 10 horas para adolescentes, e 7 a 9 horas para adultos (Hirshkowitz *et al.*, 2015).

O sono é um processo fisiológico complexo e seu propósito biológico ainda não foi totalmente esclarecido. Pode ser definido como um estado natural e reversível composto pela perda da consciência, diminuição da atividade motora voluntária e redução da responsividade aos estímulos ambientais (Fuller;Gooley ;Saper, 2006; Brinkman;Reddy ;Sharma, 2023).

Em mamíferos, o sono pode ser classificado em duas fases: sono de movimento não rápido dos olhos (NREM) e de movimento rápido dos olhos (REM), alternando-se ao decorrer dos ciclos de sono. Durante os períodos de sono, o sono NREM e o sono REM intercalam-se ciclicamente em um intervalo médio de 90–120 minutos (Basunia *et al.*, 2016). O sono NREM é subdividido em 3 estágios: N1, N2 e N3, com cada estágio possuindo características distintas, incluindo variações no tônus muscular, profundidade do sono, padrões de ondas cerebrais e movimentos oculares (Basunia *et al.*, 2016; Brinkman;Reddy ;Sharma, 2023; Patel *et al.*, 2023). A classificação mais antiga do sono NREM inclui 4 estágios, porém atualmente o quarto estágio foi combinado ao estágio 3, conforme as atuais regras da American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Berry *et al.*, 2012). A fase do sono REM é descrita pela sua característica única de ser a fase responsável pelos sonhos. O sono REM, também conhecido como “sono paradoxal”, é caracterizado por ondas cerebrais semelhantes às da vigília, e ser acompanhado pela atonia muscular do corpo, exceto nos músculos extrínsecos do globo ocular. A fase REM ocorre geralmente 90 minutos

após a fase NREM, podendo durar de 10 a 60 minutos, com ciclos mais longos no decorrer do tempo de sono (Kryger;Roth ;Goldstein, 2022; Patel *et al.*, 2023).

A perda e os distúrbios do sono são problemas de saúde comuns na sociedade moderna, e prejudicam significativamente a qualidade de vida e a longevidade do indivíduo (Institute of Medicine (Us) - Committee on Sleep Medicine and Research, 2006; Hirotsu *et al.*, 2014). Durante a pandemia de COVID-19, a prevalência de problemas de sono aumentou consideravelmente, sendo associados ao sofrimento psicológico, causados pelo estresse e ansiedade (Pataka *et al.*, 2021; Kryger;Roth ;Goldstein, 2022). Em uma revisão sistemática, a prevalência global estimada durante a pandemia foi de 40,49%, com maior incidência em pacientes infectados, crianças e adolescentes (Jahrami *et al.*, 2022). Um estudo observou que 78,58% dos indivíduos apresentaram algum tipo de alteração do sono após semanas ou meses após a infecção, sendo representado como uma das condições pós-covid (Tedjasukmana *et al.*, 2023). No Brasil, também foram observados distúrbios do sono, principalmente nos médicos, que representam mais de 70% dos profissionais, que alegaram uma má qualidade do sono no período pandêmico (Brito-Marques *et al.*, 2021).

A privação de sono pode causar efeitos nocivos em diversos sistemas, como: cardiovascular, endócrino, imunológico e nervoso (Institute of Medicine (Us) - Committee on Sleep Medicine and Research, 2006; Okun, 2011; Liew ;Aung, 2021; Kryger;Roth ;Goldstein, 2022).

O sistema nervoso é um dos sistemas mais afetados pela privação de sono, apresentando como sintomas mais suscetíveis: problemas relacionados a memória, déficit de atenção e demais transtornos mentais, incluindo depressão e ansiedade (Goldstein-Piekarski *et al.*, 2015; Krause *et al.*, 2017; Bishir *et al.*, 2020). A privação de sono pode causar alterações de humor como: agressividade, hostilidade e irritabilidade (Kamphuis *et al.*, 2012; Yang, W. *et al.*, 2022). A perda de sono pode gerar neuroinflamação e afetar as funções de áreas sensíveis envolvidas com a memória e processamento das emoções, como o hipocampo (HPC) (Piber, 2021) e a amígdala (AMY) (Adkins *et al.*, 2023).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUHASAN, Q.; REDDY, V.; SIDDIQUI, W. Neuroanatomy, amygdala. In: (Ed.). **Statpearls**ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC., 2023

ADKINS, A. M.; COLBY, E. M.; KIM, W.-K.; WELLMAN, L. L.; SANFORD, L. D. Stressor control and regional inflammatory responses in the brain: Regulation by the basolateral amygdala. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, p. 128, 2023, 10.1186/s12974-023-02813-x.

AGUZZI, A.; BARRES, B. A.; BENNETT, M. L. Microglia: Scapegoat, saboteur, or something else? **Science**, v. 339, p. 156-61, 2013, 10.1126/science.1227901.

ALLEN, N. J.; BARRES, B. A. Neuroscience: Glia - more than just brain glue. In: (Ed.). **Nature**ed. England, v.457, 2009. p.675-7

ALVES, R. J. Statin use and hypercholesterolemia: Are the current guidelines' recommendations being followed? **Arq Bras Cardiol**, v. 116, p. 742-743, 2021, 10.36660/abc.20210089.

ANAND, K. S.; DHIKAV, V. Hippocampus in health and disease: An overview. **Ann Indian Acad Neurol**, v. 15, p. 239-46, 2012, 10.4103/0972-2327.104323.

ARAQUE, A.; NAVARRETE, M. Glial cells in neuronal network function. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 365, p. 2375-81, 2010, 10.1098/rstb.2009.0313.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Hábitos de sono da população participante da semana do sono 2018 e 2019. São Paulo 2019.

AVILEZ-AVILEZ, J. J.; GARCÍA-AVILES, J. E.; RAMÍREZ-CARRETO, R. J.; SALAS-VENEGAS, V.; GUZMÁN-RUIZ, M. A.; MEDINA-FLORES, F.; KÖNIGSBERG, M.; CHAVARRÍA, A.; GÓMEZ-GONZÁLEZ, B. Progressive blood–brain barrier disruption in sleep-restricted young mice: Cellular senescence and neuroinflammation crosstalk. **Neurochemical Research**, v. 50, p. 269, 2025, 10.1007/s11064-025-04510-y.

BAGHERI, H.; GHASEMI, F.; BARRETO, G. E.; SATHYAPALAN, T.; JAMIALAHMADI, T.; SAHEBKAR, A. The effects of statins on microglial cells to protect against neurodegenerative disorders: A mechanistic review. **Biofactors**, v. 46, p. 309-325, 2020, 10.1002/biof.1597.

BARRES, B. A. The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. **Neuron**, v. 60, p. 430-440, 2008, 10.1016/j.neuron.2008.10.013.

BASUNIA, M.; FAHMY, S. A.; SCHMIDT, F.; AGU, C.; BHATTARAI, B.; OKE, V.; ENRIQUEZ, D.; QUIST, J. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **J Community Hosp Intern Med Perspect**, v. 6, p. 32170, 2016, 10.3402/jchimp.v6.32170.

BEERY, A. K.; ZUCKER, I. Sex bias in neuroscience and biomedical research.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 35, p. 565-572, 2011,
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>.

BELLESI, M.;DE VIVO, L.;CHINI, M.;GILLI, F.;TONONI, G.;CIRELLI, C. Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. **J Neurosci**, v. 37, p. 5263-5273, 2017, 10.1523/jneurosci.3981-16.2017.

BELLIER, F.;WALTER, A.;LECOIN, L.;CHAUVEAU, F.;ROUACH, N.;RANCILLAC, A. Astrocytes at the heart of sleep: From genes to network dynamics. **Cell Mol Life Sci**, v. 82, p. 207, 2025, 10.1007/s00018-025-05671-3.

BERRY, R. B.;BROOKS, R.;GAMALDO, C. E.;HARDING, S. M.;MARCUS, C.;VAUGHN, B. V. The aasm manual for the scoring of sleep and associated events. **Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine**, v. 176, p. 2012, 2012,

BISHIR, M.;BHAT, A.;ESSA, M. M.;EKPO, O.;IHUNWO, A. O.;VEERARAGHAVAN, V. P.;MOHAN, S. K.;MAHALAKSHMI, A. M.;RAY, B.;TULADHAR, S.;CHANG, S.;CHIDAMBARAM, S. B.;SAKHARKAR, M. K.;GUILLEMIN, G. J.;QORONFLEH, M. W.;OJCIUS, D. M. Sleep deprivation and neurological disorders. **Biomed Res Int**, v. 2020, p. 5764017, 2020, 10.1155/2020/5764017.

BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C. Aggressive behavior in the rat. **Behav Biol**, v. 21, p. 197-224, 1977, 10.1016/s0091-6773(77)90308-x.

BOBERMIN, L. D.;SESTERHEIM, P.;DA COSTA, D. S.;REZENA, E.;SCHMITZ, I.;DA SILVA, A.;DE MORAES, A. D. M.;SOUZA, D. O.;WYSE, A. T.;LEIPNITZ, G.;NETTO, C. A.;QUINCOZES-SANTOS, A.;GONÇALVES, C. A. Simvastatin differentially modulates glial functions in cultured cortical and hypothalamic astrocytes derived from interferon α/β receptor knockout mice. **Neurochem Res**, v. 49, p. 732-743, 2024, 10.1007/s11064-023-04073-w.

BORST, K.; DUMAS, A. A.; PRINZ, M. Microglia: Immune and non-immune functions. **Immunity**, v. 54, p. 2194-2208, 2021, 10.1016/j.immuni.2021.09.014.

BRAVEMAN, P. Health disparities and health equity: Concepts and measurement. **Annu Rev Public Health**, v. 27, p. 167-94, 2006, 10.1146/annurev.publhealth.27.021405.102103.

BRINKMAN, J. E.; REDDY, V.; SHARMA, S. Physiology of sleep. In: (Ed.). **Statpearls**ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023

BRITO-MARQUES, J. M. D. A. M.;FRANCO, C. M. R.;BRITO-MARQUES, P. R. D.;MARTINEZ, S. C. G.;PRADO, G. F. D. Impact of covid-19 pandemic on the sleep quality of medical professionals in brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, p. 2021,

CAPPAERT, N. L. M.; VAN STRIEN, N. M.; WITTER, M. P. Chapter 20 - hippocampal formation. In: PAXINOS, G. (Ed.). **The rat nervous system (fourth edition)**ed. San Diego: Academic Press, 2015. p.511-573

CHATTU, V. K.;MANZAR, D.;KUMARY, S.;BURMAN, D.;SPENCE, D. W.;PANDI-PERUMAL, S. R. The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. **Healthcare**, v. 7, p. 1, 2019,

CHEN, X.-Y.;LI, K.;LIGHT, A. R.;FU, K.-Y. Simvastatin attenuates formalin-induced nociceptive behaviors by inhibiting microglial rhoa and p38 mapk activation. **The Journal of Pain**, v. 14, p. 1310-1319, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.05.011>.

CHURCHWARD, M. A.; TODD, K. G. Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms. **Mol Brain**, v. 7, p. 85, 2014, 10.1186/s13041-014-0085-7.

CLARKE, L. E.; BARRES, B. A. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. **Nat Rev Neurosci**, v. 14, p. 311-21, 2013, 10.1038/nrn3484.

CLIMENT, E.; BENAIGES, D.; PEDRO-BOTET, J. Hydrophilic or lipophilic statins? **Front Cardiovasc Med**, v. 8, p. 687585, 2021, 10.3389/fcvm.2021.687585.

CORDLE, A.; LANDRETH, G. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses. **J Neurosci**, v. 25, p. 299-307, 2005, 10.1523/jneurosci.2544-04.2005.

COUTROT, A.;LAZAR, A. S.;RICHARDS, M.;MANLEY, E.;WIENER, J. M.;DALTON, R. C.;HORNBERGER, M.;SPIERS, H. J. Reported sleep duration reveals segmentation of the adult life-course into three phases. **Nature Communications**, v. 13, p. 7697, 2022, 10.1038/s41467-022-34624-8.

DENG, Q.;LI, Y.;SUN, Z.;GAO, X.;ZHOU, J.;MA, G.;QU, W. M.;LI, R. Sleep disturbance in rodent models and its sex-specific implications. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 164, p. 105810, 2024a, 10.1016/j.neubiorev.2024.105810.

DENG, S.;HU, Y.;CHEN, S.;XUE, Y.;YAO, D.;SUN, Q.;NEDERGAARD, M.;WANG, W.;DING, F. Chronic sleep fragmentation impairs brain interstitial clearance in young wildtype mice. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 44, p. 1515-1531, 2024b, 10.1177/0271678x241230188.

DEURVEILHER, S.;GOLOVIN, T.;HALL, S.;SEMBA, K. Microglia dynamics in sleep/wake states and in response to sleep loss. **Neurochemistry International**, v. 143, p. 104944, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104944>.

DON-DONCOW, N.;VANHERLE, L.;MATTHES, F.;PETERSEN, S. K.;MATUSKOVA, H.;RATTIK, S.;HÄRTLOVA, A.;MEISSNER, A. Simvastatin therapy attenuates memory deficits that associate with brain monocyte infiltration in chronic hypercholesterolemia. **Aging and Mechanisms of Disease**, v. 7, p. 19, 2021, 10.1038/s41514-021-00071-w.

DU, R. W.; BU, W. G. Simvastatin prevents neurodegeneration in the mptp mouse model of parkinson's disease via inhibition of a1 reactive astrocytes. **Neuroimmunomodulation**, v. 28, p. 82-89, 2021, 10.1159/000513678.

DZIERZEWSKI, J. M.;DONOVAN, E. K.;KAY, D. B.;SANNES, T. S.;BRADBROOK,

K. E. Sleep inconsistency and markers of inflammation. **Front Neurol**, v. 11, p. 1042, 2020, 10.3389/fneur.2020.01042.

ESCARTIN, C.;GALEA, E.;LAKATOS, A.;O'CALLAGHAN, J. P.;PETZOLD, G. C.;SERRANO-POZO, A.;STEINHÄUSER, C.;VOLTERRA, A.;CARMIGNOTO, G.;AGARWAL, A.;ALLEN, N. J.;ARAQUE, A.;BARBEITO, L.;BARZILAI, A.;BERGLES, D. E.;BONVENTO, G.;BUTT, A. M.;CHEN, W. T.;COHEN-SALMON, M.;CUNNINGHAM, C.;DENEEN, B.;DE STROOPER, B.;DÍAZ-CASTRO, B.;FARINA, C.;FREEMAN, M.;GALLO, V.;GOLDMAN, J. E.;GOLDMAN, S. A.;GÖTZ, M.;GUTIÉRREZ, A.;HAYDON, P. G.;HEILAND, D. H.;HOL, E. M.;HOLT, M. G.;IINO, M.;KASTANENKA, K. V.;KETTENMANN, H.;KHAKH, B. S.;KOIZUMI, S.;LEE, C. J.;LIDDELOW, S. A.;MACVICAR, B. A.;MAGISTRETTI, P.;MESSING, A.;MISHRA, A.;MOLOFSKY, A. V.;MURAI, K. K.;NORRIS, C. M.;OKADA, S.;OLIET, S. H. R.;OLIVEIRA, J. F.;PANATIER, A.;PARPURA, V.;PEKNA, M.;PEKNY, M.;PELLERIN, L.;PEREA, G.;PÉREZ-NIEVAS, B. G.;PFRIEGER, F. W.;POSKANZER, K. E.;QUINTANA, F. J.;RANSOHOFF, R. M.;RIQUELME-PEREZ, M.;ROBEL, S.;ROSE, C. R.;ROTHSTEIN, J. D.;ROUACH, N.;ROWITCH, D. H.;SEMYANOV, A.;SIRKO, S.;SONTHEIMER, H.;SWANSON, R. A.;VITORICA, J.;WANNER, I. B.;WOOD, L. B.;WU, J.;ZHENG, B.;ZIMMER, E. R.;ZOREC, R.;SOFRONIEW, M. V.;VERKHRATSKY, A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. **Nat Neurosci**, v. 24, p. 312-325, 2021, 10.1038/s41593-020-00783-4.

EUGENE, A. R.; MASIAK, J. The neuroprotective aspects of sleep. **MEDtube Sci**, v. 3, p. 35-40, 2015,

FALCONE, C. Evolution of astrocytes: From invertebrates to vertebrates. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 2022, 10.3389/fcell.2022.931311.

FANSELOW, M. S.; DONG, H. W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? **Neuron**, v. 65, p. 7-19, 2010, 10.1016/j.neuron.2009.11.031.

FERNANDES-SANTOS, L.;PATTI, C. L.;ZANIN, K. A.;FERNANDES, H. A.;TUFIK, S.;ANDERSEN, M. L.;FRUSSA-FILHO, R. Sleep deprivation impairs emotional memory retrieval in mice: Influence of sex. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 38, p. 216-22, 2012, 10.1016/j.pnpbp.2012.03.014.

FOGWE, L. A.; REDDY, V.; MESFIN, F. B. Neuroanatomy, hippocampus. In: (Ed.). **Statpearls**ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023

FULLER, P. M.; GOOLEY, J. J.; SAPER, C. B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. **J Biol Rhythms**, v. 21, p. 482-93, 2006, 10.1177/0748730406294627.

GARBARINO, S.;LANTERI, P.;BRAGAZZI, N. L.;MAGNAVITA, N.;SCODITTI, E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. **Commun Biol**, v. 4, p. 1304, 2021, 10.1038/s42003-021-02825-4.

GARIP, S.;BAYARI, S.;SEVERCAN, M.;ABBAS, S.;LEDNEV, I.;SEVERCAN, F.

Structural effects of simvastatin on rat liver tissue: Fourier transform infrared and raman microspectroscopic studies. **Journal of Biomedical Optics**, v. 21, p. 025008, 2016,

GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. N.; GREER, S. M.; SALETIN, J. M.; WALKER, M. P. Sleep deprivation impairs the human central and peripheral nervous system discrimination of social threat. **J Neurosci**, v. 35, p. 10135-45, 2015, 10.1523/jneurosci.5254-14.2015.

HALL, S.; DEURVEILHER, S.; ROBERTSON, G. S.; SEMBA, K. Homeostatic state of microglia in a rat model of chronic sleep restriction. **Sleep**, v. 43, p. 2020, 10.1093/sleep/zsaa108.

HALLER, J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 85, p. 34-43, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.017>.

HARUWAKA, K.; IKEGAMI, A.; TACHIBANA, Y.; OHNO, N.; KONISHI, H.; HASHIMOTO, A.; MATSUMOTO, M.; KATO, D.; ONO, R.; KIYAMA, H.; MOORHOUSE, A. J.; NABEKURA, J.; WAKE, H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. **Nature Communications**, v. 10, p. 5816, 2019, 10.1038/s41467-019-13812-z.

HASEL, P.; LIDDELOW, S. A. Astrocytes. **Curr Biol**, v. 31, p. R326-r327, 2021, 10.1016/j.cub.2021.01.056.

HIROTSU, C.; BITTENCOURT, L.; GARBUIO, S.; ANDERSEN, M. L.; TUFIK, S. Sleep complaints in the brazilian population: Impact of socioeconomic factors. **Sleep Sci**, v. 7, p. 135-42, 2014, 10.1016/j.slsci.2014.08.001.

HIROTSU, C.; RYDLEWSKI, M.; ARAÚJO, M. S.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Sleep loss and cytokines levels in an experimental model of psoriasis. **PLOS ONE**, v. 7, p. e51183, 2012, 10.1371/journal.pone.0051183.

HIRSHKOWITZ, M.; WHITON, K.; ALBERT, S. M.; ALESSI, C.; BRUNI, O.; DONCARLOS, L.; HAZEN, N.; HERMAN, J.; ADAMS HILLARD, P. J.; KATZ, E. S.; KHEIRANDISH-GOZAL, L.; NEUBAUER, D. N.; O'DONNELL, A. E.; OHAYON, M.; PEEVER, J.; RAWDING, R.; SACHDEVA, R. C.; SETTERS, B.; VITIELLO, M. V.; WARE, J. C. National sleep foundation's updated sleep duration recommendations: Final report. **Sleep Health**, v. 1, p. 233-243, 2015, 10.1016/j.sleh.2015.10.004.

HOLMER, B. J.; LAPIERRE, S. S.; JAKE-SCHOFFMAN, D. E.; CHRISTOU, D. D. Effects of sleep deprivation on endothelial function in adult humans: A systematic review. **Geroscience**, v. 43, p. 137-158, 2021, 10.1007/s11357-020-00312-y.

HOU, J.; SHEN, Q.; WAN, X.; ZHAO, B.; WU, Y.; XIA, Z. Rem sleep deprivation-induced circadian clock gene abnormalities participate in hippocampal-dependent memory impairment by enhancing inflammation in rats undergoing sevoflurane inhalation. **Behav Brain Res**, v. 364, p. 167-176, 2019, 10.1016/j.bbr.2019.01.038.

HSU, J.-C.; LEE, Y.-S.; CHANG, C.-N.; CHUANG, H.-L.; LING, E.-A.; LAN, C.-T. Sleep

deprivation inhibits expression of nadph-d and nos while activating microglia and astroglia in the rat hippocampus. **Cells Tissues Organs**, v. 173, p. 242-254, 2003, 10.1159/000070380.

HSU, S. M.; SOBAN, E. Color modification of diaminobenzidine (dab) precipitation by metallic ions and its application for double immunohistochemistry. **J Histochem Cytochem**, v. 30, p. 1079-82, 1982, 10.1177/30.10.6182185.

HURTADO-ALVARADO, G.; DOMÍNGUEZ-SALAZAR, E.; PAVON, L.; VELÁZQUEZ-MOCTEZUMA, J.; GÓMEZ-GONZÁLEZ, B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: Low-grade inflammation may be the link. **J Immunol Res**, v. 2016, p. 4576012, 2016, 10.1155/2016/4576012.

HWANG, L.; KO, I. G.; JIN, J. J.; KIM, S. H.; KIM, C. J.; CHANG, B.; RHO, J. H.; MOON, E. J.; YI, J. W. Dexmedetomidine ameliorates memory impairment in sleep-deprived mice. **Anim Cells Syst (Seoul)**, v. 23, p. 371-379, 2019, 10.1080/19768354.2019.1688185.

HWANG, S.-N.; LEE, J. S.; SEO, K.; LEE, H. Astrocytic regulation of neural circuits underlying behaviors. *Cells*. 10: 296 p. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) - COMMITTEE ON SLEEP MEDICINE AND RESEARCH. **Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem**. ed. Washington (DC): The National Academies Press (US). 2006

IRWIN, M. R.; WANG, M.; CAMPOMAYOR, C. O.; COLLADO-HIDALGO, A.; COLE, S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, p. 1756-1762, 2006, 10.1001/archinte.166.16.1756.

ISTVAN, E. S.; DEISENHOFER, J. Structural mechanism for statin inhibition of hmg-coa reductase. **Science**, v. 292, p. 1160-4, 2001, 10.1126/science.1059344.

JAFARI, M.; HOJATI, V.; KHAKSARI, M.; VAEZI, G. Simvastatin attenuates spatial memory impairment via inhibiting microgliosis and apoptotic cell death against ethanol induced neurotoxicity in the developing rat hippocampus. **Brain Res**, v. 1758, p. 147341, 2021, 10.1016/j.brainres.2021.147341.

JAHRAMI, H. A.; ALHAJ, O. A.; HUMOOD, A. M.; ALENEZI, A. F.; FEKIH-ROMDHANE, F.; ALRASHEED, M. M.; SAIF, Z. Q.; BRAGAZZI, N. L.; PANDI-PERUMAL, S. R.; BAHAMMAM, A. S.; VITIELLO, M. V. Sleep disturbances during the covid-19 pandemic: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Sleep Med Rev**, v. 62, p. 101591, 2022, 10.1016/j.smrv.2022.101591.

JAIN, M. K.; RIDKER, P. M. Anti-inflammatory effects of statins: Clinical evidence and basic mechanisms. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p. 977-987, 2005, 10.1038/nrd1901.

JÄKEL, S.; DIMOU, L. Glial cells and their function in the adult brain: A journey through the history of their ablation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 11, p. 2017, 10.3389/fncel.2017.00024.

KAMPHUIS, J.;MEERLO, P.;KOOLHAAS, J. M.;LANCEL, M. Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. **Sleep Medicine**, v. 13, p. 327-334, 2012, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.006>.

KETTENMANN, H.;HANISCH, U. K.;NODA, M.;VERKHRATSKY, A. Physiology of microglia. **Physiological Reviews**, v. 91, p. 461-553, 2011, 10.1152/physrev.00011.2010.

KIM, M. J.;LOUCKS, R. A.;PALMER, A. L.;BROWN, A. C.;SOLOMON, K. M.;MARCHANTE, A. N.;WHALEN, P. J. The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. **Behav Brain Res**, v. 223, p. 403-10, 2011, 10.1016/j.bbr.2011.04.025.

KIM, Y.-R.; LEE, M.; KIM, M. S. Astrocytes in fear memory processing: Molecular mechanisms across the amygdala–hippocampus–prefrontal cortex network. *Cells*. 14: 1444 p. 2025.

KOBAN, M.; SWINSON, K. L. Chronic rem-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases ucp1 gene expression in brown adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 289, p. E68-74, 2005, 10.1152/ajpendo.00543.2004.

KOOLHAAS, J. M.;COPPENS, C. M.;DE BOER, S. F.;BUWALDA, B.;MEERLO, P.;TIMMERMANS, P. J. The resident-intruder paradigm: A standardized test for aggression, violence and social stress. **J Vis Exp**, v. p. e4367, 2013, 10.3791/4367.

KOUSHKI, K.;SHAHBAZ, S. K.;MASHAYEKHI, K.;SADEGHI, M.;ZAYERI, Z. D.;TABA, M. Y.;BANACH, M.;AL-RASADI, K.;JOHNSTON, T. P.;SAHEBKAR, A. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: The role of inflammasome and toll-like receptor pathways. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 60, p. 175-199, 2021, 10.1007/s12016-020-08791-9.

KRAAK, L. **The resident-intruder model: Evaluation of the possible factors and mechanisms that control the display of aggressive behavior in rodents**. 2012.

KRAUSE, A. J.;SIMON, E. B.;MANDER, B. A.;GREER, S. M.;SALETIN, J. M.;GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. N.;WALKER, M. P. The sleep-deprived human brain. **Nat Rev Neurosci**, v. 18, p. 404-418, 2017, 10.1038/nrn.2017.55.

KREUTZBERG, G. W. Microglia: A sensor for pathological events in the cns. **Trends in Neurosciences**, v. 19, p. 312-318, 1996, [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7).

KRYGER, M. H.; ROTH, T.; GOLDSTEIN, C. A. **Principles and practice of sleep medicine**. 7: Elsevier. 2022. 2240 p.

LEE, J. Y.;KIM, J. S.;KIM, J. M.;KIM, N.;JUNG, H. C.;SONG, I. S. Simvastatin inhibits nf-kappab signaling in intestinal epithelial cells and ameliorates acute murine colitis. **Int Immunopharmacol**, v. 7, p. 241-8, 2007, 10.1016/j.intimp.2006.10.013.

LENZ, K. M.; NELSON, L. H. Microglia and beyond: Innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2018, 10.3389/fimmu.2018.00698.

LEWIS, L. D. The interconnected causes and consequences of sleep in the brain. **Science**, v. 374, p. 564-568, 2021, 10.1126/science.abi8375.

LI, B.;MAHMOOD, A.;LU, D.;WU, H.;XIONG, Y.;QU, C.;CHOPP, M. Simvastatin attenuates microglial cells and astrocyte activation and decreases interleukin-1b level after traumatic brain injury. **Neurosurgery**, v. 65, p. 2009a,

LI, B.;MAHMOOD, A.;LU, D.;WU, H.;XIONG, Y.;QU, C.;CHOPP, M. Simvastatin attenuates microglial cells and astrocyte activation and decreases interleukin-1beta level after traumatic brain injury. **Neurosurgery**, v. 65, p. 179-85; discussion 185-6, 2009b, 10.1227/01.neu.0000346272.76537.dc.

LIAO, J. K.; LAUFS, U. Pleiotropic effects of statins. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 45, p. 89-118, 2005, 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748.

LIDDELOW, S. A.;GUTTENPLAN, K. A.;CLARKE, L. E.;BENNETT, F. C.;BOHLEN, C. J.;SCHIRMER, L.;BENNETT, M. L.;MÜNCH, A. E.;CHUNG, W. S.;PETERSON, T. C.;WILTON, D. K.;FROUIN, A.;NAPIER, B. A.;PANICKER, N.;KUMAR, M.;BUCKWALTER, M. S.;ROWITCH, D. H.;DAWSON, V. L.;DAWSON, T. M.;STEVENS, B.;BARRES, B. A. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**, v. 541, p. 481-487, 2017, 10.1038/nature21029.

LIETZAU, G.;SIENKIEWICZ, W.;KARWACKI, Z.;DZIEWIĄTKOWSKI, J.;KALECZYC, J.;KOWIAŃSKI, P. The effect of simvastatin on the dynamics of nf-kb-regulated neurodegenerative and neuroprotective processes in the acute phase of ischemic stroke. **Mol Neurobiol**, v. 60, p. 4935-4951, 2023, 10.1007/s12035-023-03371-2.

LIEW, S. C.; AUNG, T. Sleep deprivation and its association with diseases- a review. **Sleep Medicine**, v. 77, p. 192-204, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.048>.

LIN, P. Y.; CHANG, A. Y.; LIN, T. K. Simvastatin treatment exerts antidepressant-like effect in rats exposed to chronic mild stress. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 124, p. 174-9, 2014, 10.1016/j.pbb.2014.06.006.

LINDHOLM, D.;CASTRÉN, E.;KIEFER, R.;ZAFRA, F.;THOENEN, H. Transforming growth factor-beta 1 in the rat brain: Increase after injury and inhibition of astrocyte proliferation. **J Cell Biol**, v. 117, p. 395-400, 1992, 10.1083/jcb.117.2.395.

LIU, A.;WU, Q.;GUO, J.;ARES, I.;RODRÍGUEZ, J.-L.;MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.-R.;YUAN, Z.;ANADÓN, A.;WANG, X.;MARTÍNEZ, M.-A. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 195, p. 54-84, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.004>.

MACHADO, R. B.;HIPÓLIDE, D. C.;BENEDITO-SILVA, A. A.;TUFIK, S. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: Quantification of sleep loss and recovery. **Brain Res**, v. 1004, p. 45-51, 2004, 10.1016/j.brainres.2004.01.019.

MANCHANDA, S.;SINGH, H.;KAUR, T.;KAUR, G. Low-grade neuroinflammation due to chronic sleep deprivation results in anxiety and learning and memory impairments. **Mol Cell Biochem**, v. 449, p. 63-72, 2018, 10.1007/s11010-018-3343-7.

MATEJUK, A.; RANSOHOFF, R. M. Crosstalk between astrocytes and microglia: An overview. **Front Immunol**, v. 11, p. 1416, 2020, 10.3389/fimmu.2020.01416.

MCDONALD, A. J.; MOTT, D. D. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. **Journal of Neuroscience Research**, v. 95, p. 797-820, 2017, <https://doi.org/10.1002/jnr.23709>.

MCKAY, A.; LEUNG, B. P.; MCINNES, I. B.; THOMSON, N. C.; LIEW, F. Y. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. **J Immunol**, v. 172, p. 2903-8, 2004, 10.4049/jimmunol.172.5.2903.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica nº 325/2013 – (atualizada em 26/11/2015) UNIÃO, C. J. A. G. D. Brasília: Ministério da Saúde 2015.

MISHRA, R.; MANCHANDA, S.; GUPTA, M.; KAUR, T.; SAINI, V.; SHARMA, A.; KAUR, G. *Tinospora cordifolia* ameliorates anxiety-like behavior and improves cognitive functions in acute sleep deprived rats. **Sci Rep**, v. 6, p. 25564, 2016, 10.1038/srep25564.

MOTULSKY, H. J.; BROWN, R. E. Detecting outliers when fitting data with nonlinear regression - a new method based on robust nonlinear regression and the false discovery rate. **BMC Bioinformatics**, v. 7, p. 123, 2006, 10.1186/1471-2105-7-123.

NAIR, A. B.; JACOB, S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. **J Basic Clin Pharm**, v. 7, p. 27-31, 2016, 10.4103/0976-0105.177703.

NASERZADEH, R.; ABAD, N.; GHORBANZADEH, B.; DOLATSHAHI, M.; MANSOURI, M. T. Simvastatin exerts antidepressant-like activity in mouse forced swimming test: Role of no-cgmp-katp channels pathway and ppar-gamma receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 180, p. 92-100, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.03.002>.

NASKAR, S.; CHATTARJI, S. Stress elicits contrasting effects on the structure and number of astrocytes in the amygdala versus hippocampus. **eneuro**, v. 6, p. ENEURO.0338-18.2019, 2019, 10.1523/ENEURO.0338-18.2019.

NI, R.-J.; WANG, Y.-Y.; PU, W.-J.; WEI, Y.-Y.; WEI, J.-X.; ZHAO, L.-S.; MA, X.-H. Differential effects of sleep deprivation on behavior and microglia in a brain-region-specific manner in young and aged male mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 117, p. 12-19, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.031>.

NOVAKOVIC, M. M.; KORSHUNOV, K. S.; GRANT, R. A.; MARTIN, M. E.; VALENCIA, H. A.; BUDINGER, G. R. S.; RADULOVIC, J.; PRAKRIYA, M. Astrocyte reactivity and inflammation-induced depression-like behaviors are regulated by orai1 calcium channels. **Nature Communications**, v. 14, p. 5500, 2023, 10.1038/s41467-023-40968-6.

OKUN, M. L. Biological consequences of disturbed sleep: Important mediators of health? **Jpn Psychol Res**, v. 53, p. 163-176, 2011, 10.1111/j.1468-5884.2011.00463.x.

OLUCHA-BORDONAU, F. E.;FORTES-MARCO, L.;OTERO-GARCÍA, M.;LANUZA, E.;MARTÍNEZ-GARCÍA, F. Chapter 18 - amygdala: Structure and function. In: PAXINOS, G. (Ed.). **The rat nervous system (fourth edition)**ed. San Diego: Academic Press, 2015. p.441-490

OZANNE, S. E. Metabolic programming in animals. **Br Med Bull**, v. 60, p. 143-52, 2001, 10.1093/bmb/60.1.143.

PAOLICELLI, R. C.;SIERRA, A.;STEVENS, B.;TREMBLAY, M. E.;AGUZZI, A.;AJAMI, B.;AMIT, I.;AUDINAT, E.;BECHMANN, I.;BENNETT, M.;BENNETT, F.;BESSIS, A.;BIBER, K.;BILBO, S.;BLURTON-JONES, M.;BODDEKE, E.;BRITES, D.;BRÔNE, B.;BROWN, G. C.;BUTOVSKY, O.;CARSON, M. J.;CASTELLANO, B.;COLONNA, M.;COWLEY, S. A.;CUNNINGHAM, C.;DAVALOS, D.;DE JAGER, P. L.;DE STROOPER, B.;DENES, A.;EGGEN, B. J. L.;EYO, U.;GALEA, E.;GAREL, S.;GINHOUX, F.;GLASS, C. K.;GOKCE, O.;GOMEZ-NICOLA, D.;GONZÁLEZ, B.;GORDON, S.;GRAEBER, M. B.;GREENHALGH, A. D.;GRESSENS, P.;GRETER, M.;GUTMANN, D. H.;HAASS, C.;HENEKA, M. T.;HEPPNER, F. L.;HONG, S.;HUME, D. A.;JUNG, S.;KETTENMANN, H.;KIPNIS, J.;KOYAMA, R.;LEMKE, G.;LYNCH, M.;MAJEWSKA, A.;MALCANGIO, M.;MALM, T.;MANCUSO, R.;MASUDA, T.;MATTEOLI, M.;MCCOLL, B. W.;MIRON, V. E.;MOLOFSKY, A. V.;MONJE, M.;MRACSKO, E.;NADJAR, A.;NEHER, J. J.;NENISKYTE, U.;NEUMANN, H.;NODA, M.;PENG, B.;PERI, F.;PERRY, V. H.;POPOVICH, P. G.;PRIDANS, C.;PRILLER, J.;PRINZ, M.;RAGOZZINO, D.;RANSOHOFF, R. M.;SALTER, M. W.;SCHAEFER, A.;SCHAFER, D. P.;SCHWARTZ, M.;SIMONS, M.;SMITH, C. J.;STREIT, W. J.;TAY, T. L.;TSAI, L. H.;VERKHRATSKY, A.;VON BERNHARDI, R.;WAKE, H.;WITTAMER, V.;WOLF, S. A.;WU, L. J.;WYSS-CORAY, T. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. **Neuron**, v. 110, p. 3458-3483, 2022, 10.1016/j.neuron.2022.10.020.

PARK, K. W.;HWANG, K.-K.;CHO, H.-J.;HUR, J.;YANG, H.-M.;YOON, C.-H.;KANG, H.-J.;OH, B.-H.;PARK, Y.-B.;KIM, H.-S. Simvastatin enhances endothelial differentiation of peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic patients and induces pro-angiogenic cytokine il-8 secretion from monocytes. **Clinica Chimica Acta**, v. 388, p. 156-166, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.10.027>.

PATAKA, A.;KOTOULAS, S.;SAKKA, E.;KATSAOUNOU, P.;PAPPA, S. Sleep dysfunction in covid-19 patients: Prevalence, risk factors, mechanisms, and management. **J Pers Med**, v. 11, p. 2021, 10.3390/jpm11111203.

PATEL, A. K.;REDDY, V.;SHUMWAY, K. R.;ARAUJO, J. F. Physiology, sleep stages. In: (Ed.). **Statpearls**ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. ed. Amsterdam: Elsevier. 2007

PIBER, D. The role of sleep disturbance and inflammation for spatial memory. **Brain Behav Immun Health**, v. 17, p. 100333, 2021, 10.1016/j.bbih.2021.100333.

PIRES, G. N.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Effects of rem sleep restriction during

pregnancy on rodent maternal behavior. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 37, p. 2015,

PRENDERGAST, B. J.; ONISHI, K. G.; ZUCKER, I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 40, p. 1-5, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.001>.

QUE, M.; LI, Y.; WANG, X.; ZHAN, G.; LUO, X.; ZHOU, Z. Role of astrocytes in sleep deprivation: Accomplices, resisters, or bystanders? **Front Cell Neurosci**, v. 17, p. 1188306, 2023, 10.3389/fncel.2023.1188306.

RAHANGDALE, S.; FATING, R.; GAJBHIYE, M.; KAPSE, M.; INAMDAR, N.; KOTAGALE, N.; UMEKAR, M.; TAKSANDE, B. Involvement of agmatine in antidepressant-like effect of hmg-coa reductase inhibitors in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 892, p. 173739, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173739>.

RAMKUMAR, S.; RAGHUNATH, A.; RAGHUNATH, S. Statin therapy: Review of safety and potential side effects. **Acta Cardiol Sin**, v. 32, p. 631-639, 2016, 10.6515/acs20160611a.

RAY, S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. **Indian Heart J**, v. 76 Suppl 1, p. S33-s37, 2024, 10.1016/j.ihj.2023.11.267.

ROBERTO, M.; PATEL, R. R.; BAJO, M. Ethanol and cytokines in the central nervous system. **Handb Exp Pharmacol**, v. 248, p. 397-431, 2018, 10.1007/164_2017_77.

ROWE, R. K.; GREEN, T. R. F.; GIORDANO, K. R.; ORTIZ, J. B.; MURPHY, S. M.; OPP, M. R. Microglia are necessary to regulate sleep after an immune challenge. **Biology (Basel)**, v. 11, p. 2022, 10.3390/biology11081241.

SANDRIN, M. D. F. N.; HOSHINO, K. Agressividade em ratos privados de sono: Caracterização

etológica dos confrontos agonísticos como padrões de

comportamento defensivo. **Revista de Etologia**, v. 1, p. 9, 1999,

SEGATTO, M.; MANDUCA, A.; LECIS, C.; ROSSO, P.; JOZWIAK, A.; SWIEZEWSKA, E.; MORENO, S.; TREZZA, V.; PALLOTTINI, V. Simvastatin treatment highlights a new role for the isoprenoid/cholesterol biosynthetic pathway in the modulation of emotional reactivity and cognitive performance in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, p. 841-54, 2014, 10.1038/npp.2013.284.

SIERRA, A.; DE CASTRO, F.; DEL RÍO-HORTEGA, J.; RAFAEL IGLESIAS-ROZAS, J.; GARROSA, M.; KETTENMANN, H. The "big-bang" for modern glial biology: Translation and comments on pío del río-hortega 1919 series of papers on microglia. **Glia**, v. 64, p. 1801-40, 2016, 10.1002/glia.23046.

SODERO, A. O.; BARRANTES, F. J. Pleiotropic effects of statins on brain cells. **Biochim Biophys Acta Biomembr**, v. 1862, p. 183340, 2020,

10.1016/j.bbamem.2020.183340.

STANCU, C.; SIMA, A. Statins: Mechanism of action and effects. **J Cell Mol Med**, v. 5, p. 378-87, 2001, 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x.

SWANSON, L. W. Brain maps 4.0—structure of the rat brain: An open access atlas with global nervous system nomenclature ontology and flatmaps. **Journal of Comparative Neurology**, v. 526, p. 935-943, 2018, <https://doi.org/10.1002/cne.24381>.

TAI, X. Y.; CHEN, C.; MANOHAR, S.; HUSAIN, M. Impact of sleep duration on executive function and brain structure. **Communications Biology**, v. 5, p. 201, 2022, 10.1038/s42003-022-03123-3.

TAKAHASHI, A. Associations of the immune system in aggression traits and the role of microglia as mediators. **Neuropharmacology**, v. 256, p. 110021, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110021>.

TEDJASUKMANA, R.; BUDIKAYANTI, A.; ISLAMIYAH, W. R.; WITJAKSONO, A. M. A. L.; HAKIM, M. Sleep disturbance in post covid-19 conditions: Prevalence and quality of life. **Frontiers in Neurology**, v. Volume 13 - 2022, p. 2023, 10.3389/fneur.2022.1095606.

VERKHRATSKY, A.; BUTT, A.; LI, B.; ILLES, P.; ZOREC, R.; SEMYANOV, A.; TANG, Y.; SOFRONIEW, M. V. Astrocytes in human central nervous system diseases: A frontier for new therapies. **Signal Transduct Target Ther**, v. 8, p. 396, 2023, 10.1038/s41392-023-01628-9.

VERKHRATSKY, A.; HO, M. S.; PARPURA, V. Evolution of neuroglia. **Adv Exp Med Biol**, v. 1175, p. 15-44, 2019, 10.1007/978-981-13-9913-8_2.

VERKHRATSKY, A.; HO, M. S.; ZOREC, R.; PARPURA, V. The concept of neuroglia. **Adv Exp Med Biol**, v. 1175, p. 1-13, 2019, 10.1007/978-981-13-9913-8_1.

VUU, Y. M.; KADAR SHAHIB, A.; RASTEGAR, M. The potential therapeutic application of simvastatin for brain complications and mechanisms of action. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 16, p. 2023, 10.3390/ph16070914.

WADHWA, M.; KUMARI, P.; CHAUHAN, G.; ROY, K.; ALAM, S.; KISHORE, K.; RAY, K.; PANJWANI, U. Sleep deprivation induces spatial memory impairment by altered hippocampus neuroinflammatory responses and glial cells activation in rats. **J Neuroimmunol**, v. 312, p. 38-48, 2017a, 10.1016/j.jneuroim.2017.09.003.

WADHWA, M.; PRABHAKAR, A.; RAY, K.; ROY, K.; KUMARI, P.; JHA, P. K.; KISHORE, K.; KUMAR, S.; PANJWANI, U. Inhibiting the microglia activation improves the spatial memory and adult neurogenesis in rat hippocampus during 48 h of sleep deprivation. **J Neuroinflammation**, v. 14, p. 222, 2017b, 10.1186/s12974-017-0998-z.

WESSON, D. W. Sniffing behavior communicates social hierarchy. **Curr Biol**, v. 23, p. 575-80, 2013, 10.1016/j.cub.2013.02.012.

WOHLEB, E. S.; POWELL, N. D.; GODBOUT, J. P.; SHERIDAN, J. F. Stress-induced

recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. **J Neurosci**, v. 33, p. 13820-33, 2013, 10.1523/jneurosci.1671-13.2013.

WU, H.;MAHMOOD, A.;LU, D.;JIANG, H.;XIONG, Y.;ZHOU, D.;CHOPP, M. Attenuation of astrogliosis and modulation of endothelial growth factor receptor in lipid rafts by simvastatin after traumatic brain injury: Laboratory investigation. **Journal of Neurosurgery JNS**, v. 113, p. 591-597, 2010, <https://doi.org/10.3171/2009.9.JNS09859>.

YANG, W.;MA, L.;HAI, D. M.;LIU, N.;YANG, J. M.;LAN, X. B.;DU, J.;YANG, L. S.;SUN, T.;YU, J. Q. Hippocampal proteomic analysis in male mice following aggressive behavior induced by long-term administration of perampanel. **ACS Omega**, v. 7, p. 19388-19400, 2022, 10.1021/acsomega.2c01008.

YANG, Y.; WANG, J. Z. From structure to behavior in basolateral amygdala-hippocampus circuits. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 11, p. 2017,

YOUNG-XU, Y.;CHAN, K. A.;LIAO, J. K.;RAVID, S.;BLATT, C. M. Long-term statin use and psychological well-being. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, p. 690-7, 2003, 10.1016/s0735-1097(03)00785-x.

YU, X. B.;ZHANG, H. N.;DAI, Y.;ZHOU, Z. Y.;XU, R. A.;HU, L. F.;ZHANG, C. H.;XU, H. Q.;AN, Y. Q.;TANG, C. R.;LIN, G. Y. Simvastatin prevents and ameliorates depressive behaviors via neuroinflammatory regulation in mice. **J Affect Disord**, v. 245, p. 939-949, 2019, 10.1016/j.jad.2018.11.086.

ZAN, G.-Y.;YAO, S.-Y.;DENG, Y.-Z.;JIANG, Y.-H.;YE, R.-F.;CHEN, Y.;LONG, J.-D.;CHENG, Y.-J.;CHAI, J.-R.;XU, C.;ZHAO, M.;LIU, Z.-Q.;LIU, J.-G.;WANG, Y.-J. Astrocyte-mediated central amygdala microcircuit gates comorbid anxiety symptoms in chronic pain. **Neuron**, v. 113, p. 4037-4054.e6, 2025, 10.1016/j.neuron.2025.09.004.

ZHANG, W.;DAI, N.;HAN, C.;WU, F.;WANG, X.;TAN, L.;LI, J.;LI, F.;REN, Q. A rat model of central fatigue using a modified multiple platform method. **J Vis Exp**, v. p. 2018, 10.3791/57362.

ZHAO, J.;ZHANG, X.;DONG, L.;WEN, Y.;CUI, L. The many roles of statins in ischemic stroke. **Curr Neuropharmacol**, v. 12, p. 564-74, 2014, 10.2174/1570159x12666140923210929.

ZIELINSKI, M. R.;KIM, Y.;KARPOVA, S. A.;MCCARLEY, R. W.;STRECKER, R. E.;GERASHCHENKO, D. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. **Neurosci Lett**, v. 580, p. 27-31, 2014, 10.1016/j.neulet.2014.07.043.

ZUCHERO, J. B.; BARRES, B. A. Glia in mammalian development and disease. **Development**, v. 142, p. 3805-9, 2015, 10.1242/dev.129304.