

# RESSALVA

Atendendo solicitação da  
autora, o texto completo desta  
Dissertação será  
disponibilizado somente a  
partir de 26/06/2027.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“Júlio de Mesquita Filho”**  
**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU**

**EFEITOS DA SINVASTATINA NO METABOLISMO E COGNIÇÃO EM RATOS  
SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO CRÔNICA DE SONO**

**STEPHANE DA SILVA ALVES**

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Biotecnologia, Campus de Botucatu, UNESP, para  
obtenção do título de Mestre no Programa de  
Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada  
Programa, Área de concentração *Biologia  
Celular Estrutural e Funcional*.

Orientador: *Prof. Assoc. Jose de Anchieta de  
Castro e Horta Júnior*

A474e      Alves, Stephane da Silva  
Efeitos da sinvastatina no metabolismo e cognição de ratos submetidos à privação crônica de sono / Stephane da Silva Alves. -- Botucatu, 2025  
108 p. : il., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu  
Orientador: Jose de Anchieta de Castro e Horta Júnior

1. Córtex entorrinal. 2. Memória. 3. Neuroproteção. 4. Privação de sono. 5. Sinvastatina. I. Título.

STEPHANE DA SILVA ALVES

EFEITOS DA SINVASTATINA NO METABOLISMO E COGNIÇÃO EM RATOS  
SUBMETIDOS A PRIVAÇÃO CRÔNICA DE SONO

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para realização do Exame de defesa - nível Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de Concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

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



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Efeitos da sinvastatina no metabolismo e cognição em ratos submetidos a privação crônica de sono

AUTORA: STEPHANE DA SILVA ALVES

ORIENTADOR: JOSE DE ANCHIETA DE CASTRO E HORTA JUNIOR

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JOSE DE ANCHIETA DE CASTRO E HORTA JUNIOR (Participação Virtual)  
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. ANGELA MARIA RIBEIRO (Participação Virtual)  
Departamento de Bioquímica e Imunologia / Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. GRACE SCHENATTO PEREIRA MORAES (Participação Virtual)  
Departamento de Fisiologia e Biofísica / Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

Botucatu, 26 de fevereiro de 2025



Documento assinado digitalmente  
MARIA VICTÓRIA RAMALHO DA CUNHA  
Data: 27/02/2025 14:22:58-0300  
Verifique em: <https://validar.jo.gov.br>

Maria Victória Ramalho da Cunha  
Assistente Administrativo II da Seção Técnica de Pós-Graduação  
Instituto de Biociências de Botucatu

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu -  
Rua Doutor Antonio Carlos Wagner, Jurema, s/nº, 160-09609  
<https://www.itb.unesp.br/Warrior/pag-graduacao/programa-estrutural-biologia-geral-e-aplicada/CNPq-48031918002259>

## **Impacto potencial desta pesquisa**

O mundo moderno trouxe mudanças que impactaram diretamente a qualidade do sono e o bem-estar da população. A privação crônica de sono está associada a déficits cognitivos, alterações comportamentais e prejuízos à qualidade de vida, afetando a saúde pública e a produtividade. Isso reforça a necessidade de estratégias que minimizem esses efeitos, alinhando-se a agenda de 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS-3 Saúde e Bem-Estar). A sinvastatina já demonstrou efeitos neuroprotetores no sistema nervoso, mas seu impacto no córtex entorrinal de indivíduos privados de sono ainda não foi avaliado. Este estudo avalia se a sinvastatina pode mitigar os danos causados pela privação crônica de sono, contribuindo para novas abordagens terapêuticas e políticas de saúde.

## **Potential impact of this research**

The modern world has brought changes that have directly impacted sleep quality and the well-being of the population. Chronic sleep deprivation is associated with cognitive deficits, behavioral changes, and impairments in quality of life, affecting public health and productivity. This reinforces the need for strategies to minimize these effects, aligning with the 2030 Sustainable Global Goals agenda (ODS-3 Health and Well-Being). Simvastatin has already demonstrated neuroprotective effects on the nervous system, but its impact on the entorhinal cortex of sleep-deprived individuals has not yet been studied. This research evaluates whether simvastatin can mitigate the damage caused by chronic sleep deprivation, contributing to new therapeutic approaches and health policies.

Dedico este trabalho a todos que sonham, mesmo sentindo na pele a aspereza da vida. E que a ciência, como a chuva que renova a terra, possa um dia chegar a todos os lugares onde exista vida, levando consigo a esperança de um futuro melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço aos meus pais Carla e Jose, que apesar de todas as dificuldades sempre apoiaram meus estudos, e aos meus irmãos que me ajudaram sempre que precisei.

Ao meu namorado e melhor amigo, Kauê, que me auxiliou nesse processo e sempre esteve ao meu lado me incentivando e deixando minha vida mais leve e tranquila.

Ao meu orientador Prof. Jose de Anchieta, por todo o suporte, paciência, apoio e incentivo durante esses dois anos em que pude aprender muito mais do que poderia imaginar.

Gostaria de deixar um agradecimento especial aos colaboradores desse estudo, sem a colaboração de vocês nada disso aconteceria.

Agradeço as agências financiadoras CNPq e CAPES por apoiarem este estudo e por possibilitar a minha permanência na pós-graduação através das bolsas a mim concedidas.

Agradeço aos membros da banca de qualificação e defesa por terem aceitado contribuir com suas diferentes expertises para com este trabalho.

Meus agradecimentos ao programa de Pós-graduação em Biologia Geral e Aplicada que possibilitou e consolidou a minha formação.

Agradeço também ao Instituto de Biociências de Botucatu/UNESP, especialmente, a seção técnica de pós-graduação e a todos os funcionários da Biblioteca que me auxiliaram com todas as dúvidas que surgiram no caminho.

E por fim, mas não menos importante, aos meus amigos e colegas do laboratório de Neuromorfologia, que foram muitos receptivos, me ensinaram muito do que sei hoje e me deram momentos de grande satisfação e muitas risadas. Todos foram muito especiais e importantes nessa jornada que foi longa, mas ao mesmo tempo bastante curta.

Agradeço verdadeiramente a todos vocês.

*“Ciência e vida cotidiana não podem e não devem  
ser separadas”*

- Rosalind Franklin

## RESUMO

O sono é crucial para a homeostase corporal, mas muitos jovens adultos enfrentam distúrbios que comprometem sua qualidade, levando à privação de sono e possíveis danos sistêmicos, especialmente no sistema nervoso. O córtex entorrinal (CE), uma região cerebral vital para a memória, é particularmente afetado, resultando em déficits cognitivos. A sinvastatina, um fármaco utilizado no tratamento de dislipidemias, tem demonstrado diferentes efeitos neuroprotetores, além dos sistêmicos, em diversos estudos. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos sistêmicos e neuroprotetores da sinvastatina na cognição e no córtex entorrinal de ratos machos Wistar submetidos à privação crônica de sono. Para isso, ratos Wistar (80 dias) foram divididos em quatro grupos (n=15): controle (GC), privação de sono (GP), privação de sono com sinvastatina 4,2 mg/kg (GPS-) e 20 mg/kg (GPS+). A privação de sono foi realizada por 18 horas diárias durante 45 dias. Foram realizados testes comportamentais (labirinto em cruz elevado, NORT, OLT e labirinto de Barnes), coleta de dados biométricos e de sangue a fresco para as análises bioquímicas (função hepática, renal e lipídemia). A atividade neuronal no CE foi avaliada por meio da contagem de neurônios imunorreativos à proteína FOS. As análises estatísticas foram realizadas com ANOVA e pós-teste de Tukey para dados paramétricos, e Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn, ou teste de Friedman para dados não paramétricos, com significância  $\alpha=0,05$ . A privação de sono afetou o ganho de peso, enquanto a sinvastatina reduziu os níveis de LDH e colesterol. No teste OLT, o GPS+ apresentou maior tempo de exploração, sugerindo melhora na memória espacial. O GPS- mostrou uma transição rápida para estratégias de busca mais eficientes no labirinto de Barnes, indicando proteção parcial dos circuitos neuronais. A sinvastatina em dose menor pareceu amenizar os efeitos deletérios da privação de sono na cognição. Os resultados destacam a importância do sono para a homeostase metabólica e cognitiva, além do potencial terapêutico da sinvastatina em contextos de disfunção cognitiva induzida por privação de sono. Estudos futuros são necessários para explorar os mecanismos moleculares envolvidos e a aplicabilidade clínica desses achados.

**Palavras-chave:** Córtex entorrinal, Memória, Neuroproteção, Privação de sono, Sinvastatina.

## ABSTRACT

Sleep is crucial for bodily homeostasis, but many young adults face disorders that compromise its quality, leading to sleep deprivation and potential systemic damage, especially in the nervous system. The entorhinal cortex (EC), a brain region vital for memory, is particularly affected, resulting in cognitive deficits. Simvastatin, a drug used to treat dyslipidemia, has demonstrated various neuroprotective effects, in addition to systemic ones, in several studies. The aim of this study is to evaluate the systemic and neuroprotective effects of simvastatin on cognition and the entorhinal cortex of male Wistar rats subjected to chronic sleep deprivation. For this purpose, Wistar rats (80 days old) were divided into four groups (n=15): control (GC), sleep deprivation (GP), sleep deprivation with simvastatin 4.2 mg/kg (GPS-), and 20 mg/kg (GPS+). Sleep deprivation was carried out for 18 hours daily over 45 days. Behavioral tests (elevated plus maze, NORT, OLT, and Barnes maze) were conducted, along with the collection of biometric data and fresh blood for biochemical analyses (liver function, renal function, and lipid profile). Neuronal activity in the EC was assessed by counting Fos-immunoreactive neurons. Statistical analyses were performed using ANOVA and Tukey's post-hoc test for parametric data, and Kruskal-Wallis followed by Dunn's test or Friedman's test for non-parametric data, with a significance level of  $\alpha=0.05$ . Sleep deprivation affected weight gain, while simvastatin reduced LDH and cholesterol levels. In the OLT test, the GPS+ group showed increased exploration time, suggesting improved spatial memory. The GPS- group demonstrated a rapid transition to more efficient search strategies in the Barnes maze, indicating partial protection of neuronal circuits. The lower dose of simvastatin appeared to mitigate the deleterious effects of sleep deprivation on cognition. The results highlight the importance of sleep for metabolic and cognitive homeostasis, as well as the therapeutic potential of simvastatin in contexts of cognitive dysfunction induced by sleep deprivation. Further studies are needed to explore the underlying molecular mechanisms and the clinical applicability of these findings.

**Keywords:** Entorhinal cortex, Memory, Neuroprotection, Sleep deprivation, Simvastatin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Corte histológico coronal de encéfalo de rato.....                                            | 15 |
| Figura 2- Molécula de sinvastatina em modelo 3D.....                                                     | 18 |
| Figura 3 – Sistema de privação de sono (Plaforma Múltipla Adaptada).....                                 | 22 |
| Figura 4 – Fotografia da mistura do veículo com sinvastatina.....                                        | 23 |
| Figura 5 - Testes comportamentais.....                                                                   | 24 |
| Figura 6 - Imagem ilustrativa dos testes comportamentais NORT e OLT .....                                | 25 |
| Figura 7 – Animal posicionado no centro do labirinto em cruz elevada .....                               | 27 |
| Figura 8 - Representação das diferentes estratégias de buscas.....                                       | 29 |
| Figura 9 – Delimitação das áreas no labirinto de Barnes.....                                             | 30 |
| Figura 10 - Linha do tempo do experimento .....                                                          | 32 |
| Figura 11 – Citoarquitetura do CEL.....                                                                  | 35 |
| Figura 12 – Citoarquitetura do CE no nível do bregma -6,96 mm.....                                       | 36 |
| Figura 15 – Análises dos parâmetros biométricos.....                                                     | 41 |
| Figura 16 - Evolução do peso corporal dos ratos ao longo das semanas.....                                | 42 |
| Figura 17 – Resultados dos testes bioquímicos para enzimas e creatinina.....                             | 43 |
| Figura 18 – Testes de colesterol, glicose, proteínas totais.....                                         | 44 |
| Figura 19 - Tempo de braço aberto.....                                                                   | 48 |
| Figura 20 – Frequência de braço aberto.....                                                              | 48 |
| Figura 21 – Tempo de braço fechado.....                                                                  | 49 |
| Figura 22 – Frequência de braço fechado.....                                                             | 49 |
| Figura 23 – Tempo de centro.....                                                                         | 50 |
| Figura 24 – Tempo de head dips.....                                                                      | 50 |
| Figura 25 – Frequência de head dips.....                                                                 | 51 |
| Figura 26 - Variação relativa (objeto B/ objeto A).....                                                  | 52 |
| Figura 27 - Variação relativa (objeto C/objeto A).....                                                   | 52 |
| Figura 28 - Variação relativa (objeto A1/ objeto C).....                                                 | 53 |
| Figura 29 - Análise das estratégias de busca (direta, seriada e aleatória).....                          | 54 |
| Figura 30 - Representação gráfica do tempo de latência de cada treino por grupo nos diferentes dias..... | 56 |
| Figura 31 – Análise da latência de nose-poke.....                                                        | 56 |
| Figura 32 - Análise da distância total.....                                                              | 57 |
| Figura 33 – Análise de distância total por treinos entre os grupos por dia.....                          | 58 |
| Figura 34 – Representação gráfica do percentual de tempo gasto na área da toca.....                      | 59 |
| Figura 35 - Representação gráfica do percentual de tempo gasto na área da toca.....                      | 60 |
| Figura 36 – Representação gráfica do score do primeiro erro.....                                         | 61 |
| Figura 37 - Representação gráfica do score de primeiro erro.....                                         | 62 |
| Figura 38 - Percentual de tempo gasto na área da toca do dia anterior.....                               | 63 |
| Figura 39 - Percentual de tempo gasto na área da toca do dia anterior.....                               | 64 |
| Figura 40 – Análise do primeiro erro por treinos e grupos com dias agrupados.....                        | 65 |
| Figura 41 - Análise do primeiro erro por treinos e grupos entre os dias.....                             | 65 |
| Figura 42 – Resultados da contagem e densidade de células.....                                           | 66 |
| Figura 43 - Análise de FOS.....                                                                          | 67 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                                                             |                                               |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| ALT - Alanina aminotransferase                              | HDL - Lipoproteína de alta densidade          |
| AChE - Acetilcolinesterase                                  | HMGCoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A |
| ANOVA - Análise de variância                                | IBB - Instituto de Biociências de Botucatu    |
| AST - Aspartato aminotransferase                            | IL-1 $\beta$ - Interleucina 1 beta            |
| BA - Braço aberto                                           | IL-6 - Interleucina 6                         |
| BHE - Barreira Hemato-Encefálica                            | IHC – Imuno-histoquímica                      |
| BF - Braço fechado                                          | LDH - Lactato desidrogenase                   |
| CE - Córtex entorrinal                                      | LDL - Lipoproteína de baixa densidade         |
| CEATOX - Centro de Assistência Toxicológica                 | LCE - Labirinto em cruz elevada               |
| CELA - Córtex entorrinal lateral anterior                   | LEC - Córtex entorrinal lateral               |
| CELP - Córtex entorrinal lateral posterior                  | MCP - Memória de curto prazo                  |
| CEUA - Comitê de ética em pesquisa animal                   | MEC - Córtex entorrinal medial                |
| DAB - 3,3'-Diaminobenzidina                                 | MLP - Memória de longo prazo                  |
| GC - Grupo controle                                         | NORT - Teste de Reconhecimento de Objeto Novo |
| GP - Grupo privado de sono                                  | NREM - Não movimento rápido dos olhos         |
| GPS- - Grupo privado de sono com dose menor de sinvastatina | OLT - Teste de Localização de Objeto          |
| GPS+ - Grupo privado de sono com dose maior de sinvastatina | PVC - Policloreto de vinila                   |
| GGT - Gama-glutamilttransferase                             | REM - Movimento rápido dos olhos              |
| HD - Head dips                                              | SD - Privação de sono                         |
|                                                             | SUS - Sistema Único de Saúde                  |
|                                                             | TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral alfa |

## Sumário

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                              | <b>13</b> |
| <b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>                                                            | <b>19</b> |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>                                                               | <b>19</b> |
| 3.1 GERAL .....                                                                        | 19        |
| 3.2 ESPECÍFICOS .....                                                                  | 19        |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                     | <b>20</b> |
| 4.1 SISTEMA DE PRIVAÇÃO DE SONO .....                                                  | 21        |
| 4.2 ADMINISTRAÇÃO DA SINVASTATINA .....                                                | 22        |
| 4.3 TESTES COMPORTAMENTAIS.....                                                        | 23        |
| 4.3.1 Teste de Reconhecimento de Objeto Novo (NORT) e Localização de Objeto (OLT)..... | 24        |
| 4.3.2 Labirinto em cruz elevada.....                                                   | 26        |
| 4.3.3 Labirinto de Barnes para memória operacional .....                               | 27        |
| 4.4 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS .....                                                       | 31        |
| 4.5 TESTES BIOQUÍMICOS .....                                                           | 31        |
| 4.6 PARÂMETROS MORFOLÓGICOS .....                                                      | 32        |
| 4.6.1 Manipulação do material biológico .....                                          | 32        |
| 4.6.2 Imunorreatividade ao FOS.....                                                    | 33        |
| 4.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....                                             | 39        |
| 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                                          | 39        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                                                              | <b>40</b> |
| 5.1 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS.....                                                        | 40        |
| 5.2 EXAMES BIOQUÍMICOS.....                                                            | 42        |
| 5.3 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO .....                                                    | 45        |
| 5.3.1 Análises das variações relativas entre as exposições .....                       | 47        |
| 5.4 NORT e OLT .....                                                                   | 51        |
| 5.5 ANÁLISE BARNES .....                                                               | 53        |
| 5.5.1 Estratégia de busca .....                                                        | 53        |
| 5.5.2 Latência de nose-poke .....                                                      | 55        |
| 5.5.3 Distância total .....                                                            | 57        |
| 5.5.4 Percentual de tempo na área da toca (área 2).....                                | 58        |
| 5.5.5 Análise do score de 1º erro da toca do dia .....                                 | 60        |

|                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.5.6 Análise do percentual de tempo da área 4 (localização da toca do dia anterior).....                                           | 62        |
| 5.5.7 Análise score de erro referente a posição da toca do dia anterior .....                                                       | 64        |
| 5.6 Análise da Imuno-histoquímica de FOS .....                                                                                      | 66        |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                            | <b>68</b> |
| 6.1 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E ENCEFÁLICOS.....                                                                                       | 68        |
| 6.2 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS .....                                                                                                    | 68        |
| 6.3 TESTES COMPORTAMENTAIS.....                                                                                                     | 70        |
| 6.3.1 Labirinto em cruz elevada.....                                                                                                | 70        |
| 6.3.2 NORT e OLT .....                                                                                                              | 71        |
| 6.3.3 Labirinto de Barnes.....                                                                                                      | 72        |
| 6.3.4 Córtex entorrinal e gene de ativação neuronal imediata (c-FOS) .....                                                          | 74        |
| 6.3.5 Associação da análise da imuno-histoquímica para FOS no córtex entorrinal e do teste comportamental labirinto de Barnes ..... | 75        |
| <b>7 CONCLUSÃO .....</b>                                                                                                            | <b>76</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                                                                              | <b>78</b> |
| APÊNDICE 1 - Instruções para análise do Labirinto em Cruz Elevada.....                                                              | 86        |
| APÊNDICE 2 - Protocolo de análise do teste de labirinto de Barnes – MATLAB.....                                                     | 88        |
| APÊNDICE 3 – Análise das estratégias de buscas do labirinto de Barnes.....                                                          | 94        |
| APÊNDICE 4 – Análise de nose-poke do labirinto de Barnes .....                                                                      | 96        |
| APÊNDICE 5 – Análise de distância total do labirinto de Barnes .....                                                                | 98        |
| APÊNDICE 6 – Análise do percentual de tempo na área da toca (área 2) .....                                                          | 100       |
| APÊNDICE 7 – Análise do score de 1º erro da toca do dia .....                                                                       | 102       |
| APÊNDICE 8 - Análise do percentual de tempo na área da toca do dia anterior (Área 4) .....                                          | 104       |
| APÊNDICE 9 – Análise score de erro referente a posição da toca do dia anterior .....                                                | 106       |

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia da Covid-19 gerou efeitos devastadores na sociedade em decorrência das restrições sociais e do elevado número de mortes, resultando em um predomínio nos casos de transtornos mentais, tais como depressão, ansiedade e estresse. (PFEFFERBAUM e NORTH, 2020; XIONG *et al.*, 2020). Esse cenário contribuiu para um aumento de sono insuficiente, levando consequentemente a uma diminuição da qualidade de vida da população. Outros estudos de larga escala evidenciam que uma considerável parcela da população de jovens adultos enfrenta distúrbios de sono, resultando em um repouso de má qualidade e/ou privação de sono (SD) (MORIN *et al.*, 2020; ALBQOOR e SHAHEEN, 2021; MULYADI *et al.*, 2021).

O sono é um processo fisiológico sistêmico fundamental para a saúde, conhecido pela atonia motora e perda da consciência (DIEKELMANN e BORN, 2010). É considerado um mecanismo utilizado pelo nosso corpo para manter a homeostasia corporal, como combater infecções, auxiliar na regulação hormonal e atividades cognitivas (BROWN *et al.*, 2012). Esse processo auxilia na consolidação da memória, eliminação de metabólitos neuronais do parênquima cerebral através do sistema glinfático e desempenha grande papel nos circuitos neurais e no metabolismo de nutrientes (SIEGEL, 2009; GRANDNER e FERNANDEZ, 2021; YANKOVA *et al.*, 2021).

Em mamíferos, o sono pode ser dividido em duas fases que se intercalam em ciclos repetidos, por exemplo, a cada 90 a 120 minutos em humanos e 10 a 15 minutos em ratos (CARSKADON e DEMENT, 2017; SIEGEL, 2017). As duas fases são: fase sem movimento rápido dos olhos (NREM) e fase com movimento rápido dos olhos (REM). O sono NREM confere a conservação da energia cerebral, ativação do sistema glinfático e consolidação da memória (BROWN *et al.*, 2012; SIEGEL, 2022). Já o sono REM ou sono paradoxal, é uma fase de sono singular que costuma surgir, em humanos, após 80 a 100 minutos do sono NREM, durando cerca de 10 a 60 minutos, sendo caracterizado pela atonia muscular, ativação cortical semelhante a vigília, espasmos musculares e manifestação de sonhos (FULLER *et al.*, 2006; PEEVER e FULLER, 2017). O papel do sono paradoxal ainda não está bem definido, mas algumas pesquisas demonstraram indícios que os espasmos óculo-motores durante o sono REM podem auxiliar no desenvolvimento do sistema sensorio-motor, aumentar a neuroplasticidade, facilitar a aprendizagem e a consolidação de alguns tipos de memória como a memória espacial (DUMOULIN BRIDI *et al.*, 2015; PEEVER e FULLER, 2017).

A duração do sono pode variar de acordo com a idade, apresentando redução ao longo da vida. Em recém-nascidos o sono tem períodos mais longos, podendo durar de 12 a 15 horas diárias; aproximadamente de 9 a 10 horas em adolescentes e uma quantidade menor entre 6 a 8 horas, na fase adulta (SIEGEL, 2022). O sono exerce influência e pode ser afetado por diferentes fatores relacionados ao estilo de vida, saúde e ao contexto socioeconômico no qual o indivíduo está inserido (BASNER *et al.*, 2007). Já foi demonstrado que 65,5% da população adulta brasileira dorme pouco ou mal durante a noite (DRAGER *et al.*, 2022). Em vista disso, há uma maior preocupação com a qualidade de sono da população, destacando o papel crítico do sono como um problema de saúde pública.

A privação de sono pode influenciar a regulação metabólica e hormonal, levando a alterações nos níveis de glicose e lipídios, o que pode ser modificado pelos os efeitos sistêmicos da Sinvastatina (ALDABAL e BAHAMMAM, 2011; LIMA *et al.*, 2014). Além disso, a SD tem efeitos profundos sobre a memória, em parte devido à indução de um estado pró-inflamatório, marcado pelo aumento na produção de citocinas como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (UGALDE-MUÑIZ *et al.*, 2022). Esse processo inflamatório pode afetar diferentes estruturas cerebrais associadas à memória como o hipocampo e córtex entorrinal (CE), o que pode resultar em diversas deficiências cognitivas, incluindo diminuição da atenção, redução do desempenho em tarefas psicomotoras e comprometimento da memória de trabalho (XIN *et al.*, 2022). Essas alterações afetam a capacidade de concentração e processamento de informações, prejudicando funções essenciais para o aprendizado e a execução de tarefas diárias, além de comprometer a saúde física e mental, sendo um fator de risco para depressão e transtorno de ansiedade (SCHMITT *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2017; XUE *et al.*, 2019; UGALDE-MUÑIZ *et al.*, 2022; XIN *et al.*, 2022).

O córtex entorrinal (CE) é uma região cortical localizada na porção ventromedial do lobo temporal no cérebro humano. Em roedores, está localizado na extremidade caudal e ventral do hemisfério cerebral, lateralmente ao complexo amidalóide, dorsalmente ao córtex piriforme e inferiormente ao parasubiculum (medialmente) e a fissura rinal (lateralmente) (CAPPAERT *et al.*, 2015). O CE é composto por seis camadas celulares, sendo a camada II e a camada V especialmente relevantes para a conectividade da formação hipocampal. A camada II projeta para o giro denteado do hipocampo através da via perfurante, enquanto a camada V envia projeções para áreas corticais associativas, fechando o circuito entre o hipocampo e o neocórtex (WITTER *et al.*, 2017). Essas conexões desempenham um papel crítico na consolidação da memória. Além disso, o córtex entorrinal pode ser subdividido em regiões medial (MEC), a qual é fundamental para o processamento espacial e a integração de rotas, e lateral (LEC), que

influencia tanto os processos espaciais quanto os não espaciais, sugerindo interação entre ambos os tipos de informação no nível do córtex entorrinal (VAN CAUTER *et al.*, 2013; CAPPAERT *et al.*, 2015; WITTER *et al.*, 2017). Essas conexões desempenham um papel crítico na consolidação da memória. Além disso, o córtex entorrinal pode ser subdividido em regiões medial (MEC), a qual é fundamental para o processamento espacial e a integração de rotas abrigoando as células de grade que formam um sistema de coordenadas hexagonais para mapear o ambiente. Essas células são essenciais para a integração de caminhos e a codificação de posições no espaço, funcionando em conjunto com as células de lugar no hipocampo para permitir a navegação precisa (HAFTING *et al.*, 2005; CAPPAERT *et al.*, 2015), e a região do córtex entorrinal lateral (LEC), que influencia tanto os processos espaciais quanto os não espaciais, sugerindo interação entre ambos os tipos de informação no nível do córtex entorrinal. A interação entre o CEM e o CEL permite a integração de informações espaciais e não espaciais, fundamentais para a memória e a orientação. (VAN CAUTER *et al.*, 2013; CAPPAERT *et al.*, 2015; WITTER *et al.*, 2017).

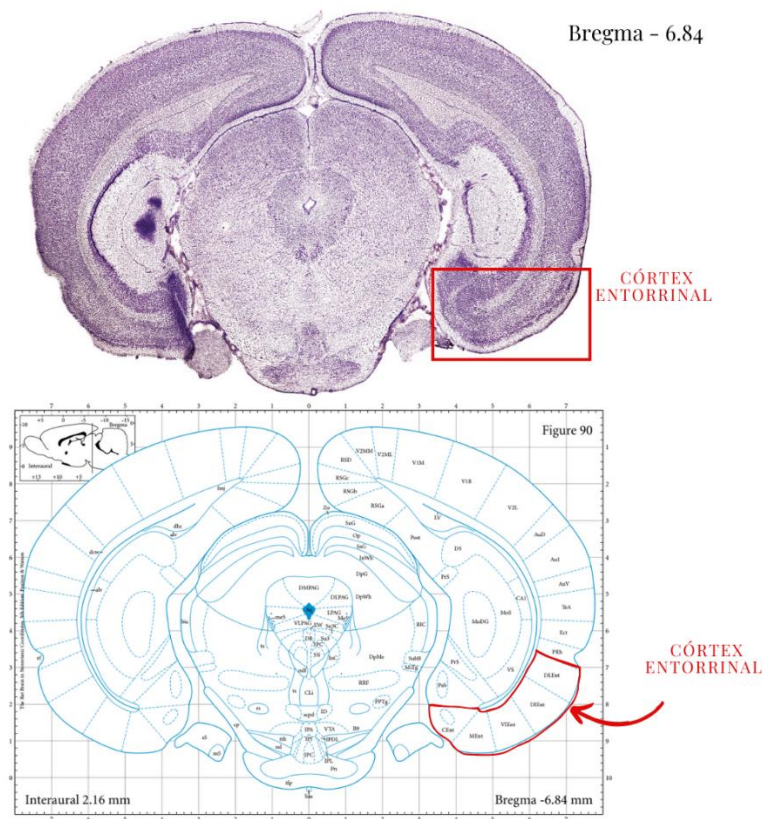


Figura 1 – Corte histológico coronal de encéfalo de rato. Secção retirada do atlas de Paxinos & Watson (2005), demonstrando a localização do CE em encéfalo de rato e suas subdivisões referente ao bregma -6,84.

Funcionalmente, o CE desempenha um papel crucial na aprendizagem, processamento da memória espacial, projeção, consolidação e recuperação da memória. É considerado a porta de entrada para o hipocampo, atuando também como interface que medeia a comunicação entre o hipocampo e o neocórtex (XIE *et al.*, 2016). Está intimamente ligado ao circuito hipocampal, sendo fundamental para a integração sensorial e a formação de mapas cognitivos.

A memória é um dos processos cognitivos mais importantes que permite o organismo vivo adaptar-se às exigências do ambiente em que está inserido, pois nos garante o aprendizado, recuperação de experiências e informações (RASCH e BORN, 2013). O processo de aquisição da memória pode ocorrer por meio de diferentes vias sensoriais, como estímulos visuais, auditivos, olfativos ou táteis (SRIDHAR *et al.*, 2023). A memória pode ser classificada em diferentes tipos, de acordo com a natureza das informações processadas e o tempo de retenção. Tradicionalmente, ela é dividida em memória de curto prazo (MCP) e memória de longo prazo (MLP). A MCP, também chamada de memória de trabalho, é responsável pelo armazenamento temporário de informações e está fortemente associada ao córtex pré-frontal (BADDELEY, 2012). Já a MLP é subdividida em memória declarativa (explícita) e memória não declarativa (implícita). A memória declarativa, que envolve a lembrança de fatos e eventos, inclui a memória episódica (eventos específicos) e a memória semântica (conhecimento geral) (TULVING, 1985). O córtex entorrinal desempenha um papel fundamental na MLP, sendo responsável por transmitir informações sensoriais e temporais ao hipocampo, essencial para a formação e consolidação de MLP (SQUIRE, 2004). A memória não declarativa, por outro lado, envolve habilidades e hábitos, como andar de bicicleta, e depende de diferentes regiões do cérebro, como os núcleos da base (TULVING, 1985; SRIDHAR *et al.*, 2023). Em conjunto, o córtex entorrinal e o hipocampo formam um circuito crítico para a integração e recuperação de memórias episódicas e espaciais (SQUIRE e ZOLA-MORGAN, 1991).

Estudos indicam que a falta de sono perturba a comunicação entre o hipocampo e o CE, interferindo nos processos de aquisição, formação e retenção de memória espacial (KREUTZMANN *et al.*, 2015). A disfunção do CE devido à privação de sono está associada ao comprometimento cognitivo e à deterioração da plasticidade sináptica, levando, também, a diminuição da espessura cortical (WON *et al.*, 2021). Ademais, a degradação dessa estrutura pode contribuir para doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, em que alterações no sono agravam o declínio cognitivo (VECSEY *et al.*, 2009; HAVEKES e ABEL, 2017).

Estudos em humanos e modelo animal como roedores demonstram que a restrição de sono causa aumento na expressão do fator de transcrição FOS, expresso a partir de um gene imediato no hipocampo, estrutura que está diretamente associada ao CE. O FOS é um gene

responsável por executar importante função nos mecanismos neuroplásticos críticos para a consolidação da memória (BJORVATN *et al.*, 2002; DUMOULIN BRIDI *et al.*, 2015; RENOUEAU *et al.*, 2015).

Além da privação de sono, outros distúrbios que estão ligados aos hábitos de vida na atualidade, como o estilo de vida sedentário e má alimentação que geram distúrbios metabólicos e promovem hipercolesterolemia ocasionando um aumento do risco de doenças cardiovasculares, constituindo um grave problema na saúde pública mundial (MOSCHONIS e TRAKMAN, 2023). Como linha de enfrentamento deste problema, foram desenvolvidos inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA), enzima que atua como catalisadora de uma etapa inicial e crucial, que limita a velocidade na síntese do colesterol. Os inibidores da HMGCoA são conhecidos como estatinas, que são grupos de fármacos anfifílicos amplamente utilizados na prevenção de doenças cardiovasculares, reconhecidos por bloquear competitivamente a HMG-CoA redutase, enzima-chave na via do mevalonato, o que impede a conversão de HMG-CoA em ácido mevalônico, reduzindo o colesterol hepático. Como resposta, há um aumento na produção da enzima e na expressão dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), promovendo maior remoção do LDL do sangue e diminuindo seus níveis na corrente sanguínea, o que auxilia na diminuição da morbidade e mortalidade causadas por dislipidemias (WARD *et al.*, 2019; KUNUTSOR e LAUKKANEN, 2020). Estes fármacos possuem efeitos pleiotrópicos, que incluem uma potencial ação neuroprotetora (JEONG *et al.*, 2021).

As estatinas podem entrar nas células por meio de interações com a membrana plasmática, sendo estes agentes lipofílicos (sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina e Pitavastatina), ou por interações com as proteínas transportadoras, no caso das estatinas hidrofílicas (rosuvastatina e pravastatina). As estatinas lipofílicas conseguem penetrar mais facilmente a barreira hemato-encefálica (BHE) do que as hidrofílicas, permitindo um maior impacto no sistema nervoso (SIZAR OMEED, 2025). No geral, as estatinas são compostas por cadeias cíclicas que podem assumir diferentes formas (Figura 1), e a forma das cadeias define a solubilidade, efeitos farmacológicos e farmacodinâmicos dessas drogas (SIRTORI, 2014).

No Brasil, a sinvastatina possui grande destaque entre o grupo das estatinas, visto que é uma das drogas antigas mais utilizadas para a redução de níveis altos de colesterol, sendo disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). É uma droga lipofílica de meia vida com eliminação plasmática de 3 horas ou menos. Sua estrutura química é composta por cadeias cíclicas de carbono e oxigênio ligados a um radical ( $C_{25}H_{38}O_5$ ), ou seja, é um éster 2,2-metilbutirato que está ligado a um anel naftaleno parcialmente reduzido, o que potencializa o efeito do fármaco. (SODERO e BARRANTES, 2020).

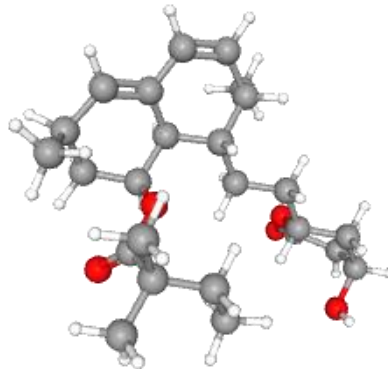


Figura 2- Molécula de sinvastatina em modelo 3D. As estruturas marcadas em vermelho, representam os átomos de oxigênio, as cinzas ilustram o carbono e as brancas os átomos de hidrogênio. Imagem adaptada de (PUBCHEM, 2004).

Além de atuarem na redução do LDL-c e da mortalidade cardiovascular, as estatinas também exercem efeitos pleiotrópicos independentes da regulação lipídica. Entre esses efeitos, destacam-se a melhora da função endotelial, a estabilização de placas ateroscleróticas, a ação anti-inflamatória, antioxidante, a modulação do sistema imunológico, a atividade antitrombótica, a influência no metabolismo ósseo e a possível redução do risco de demência. (DUTTA *et al.*, 2021) (WARD *et al.*, 2019). Além disso, um estudo demonstrou que o tratamento com sinvastatina atenuou a apoptose de células do hipocampo e melhorou significativamente o desempenho em tarefas de aprendizagem e memória (HUANG *et al.*, 2017; HU *et al.*, 2018). Ademais, foi demonstrado que indivíduos que utilizam os inibidores da HMGCoA apresentam menor risco ao Alzheimer, e que a sinvastatina pode auxiliar positivamente nos déficits de memórias ocasionados por essa doença, tanto em modelos clínicos, quanto em animais (GHODKE *et al.*, 2012; DUTTA *et al.*, 2021).

Em contrapartida, diferentes estudos já demonstraram efeitos adversos das estatinas, os mais relatados são sintomas musculares, diabetes tipo 2, e possivelmente, acidente vascular encefálico hemorrágico. Os sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) são os mais comuns, representando até 72% dos efeitos adversos (WARD *et al.*, 2019). Além disso, alguns

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, T.;HAVEKES, R.;SALETIN, J. M.;WALKER, M. P. Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. **Curr Biol**, v. 23, p. R774-88, 2013.
- ALBQOOR, M. A.; SHAHEEN, A. M. Sleep quality, sleep latency, and sleep duration: A national comparative study of university students in Jordan. **Sleep Breath**, v. 25, p. 1147-1154, 2021.
- ALDABAL, L.; BAHAMMAM, A. S. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. **Open Respir Med J**, v. 5, p. 31-43, 2011.
- ALSEHLI, A. M.;LIAO, S.;AL-SABRI, M. H.;VASIONIS, L.;PUROHIT, A.;BEHARE, N.;CLEMENSSON, L. E.;WILLIAMS, M. J.;SCHIÖTH, H. B. The statin target hmg-coenzyme a reductase (hmgcr) regulates sleep homeostasis in. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 15, p. 2022.
- ASHRAF, J.;ALI KHAN, M.;MINHAJ, S.;KHATTI, S.;AARIJ, K. M.;SHEHZAD, M.;KHAN, T. M. Statins and abnormal liver function tests: Is there a correlation? **Cureus**, v. 12, p. e10145, 2020.
- ATROOZ, F.; SALIM, S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. **Adv Protein Chem Struct Biol**, v. 119, p. 309-336, 2020.
- ATTAR, A.;LIU, T.;CHAN, W. T.;HAYES, J.;NEJAD, M.;LEI, K.;BITAN, G. A shortened barnes maze protocol reveals memory deficits at 4-months of age in the triple-transgenic mouse model of alzheimer's disease. **PLoS One**, v. 8, p. e80355, 2013.
- BADDELEY, A. Working memory: Theories, models, and controversies. **Annu Rev Psychol**, v. 63, p. 1-29, 2012.
- BARNES, C. A. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. **J Comp Physiol Psychol**, v. 93, p. 74-104, 1979.
- BASNER, M.;FOMBERSTEIN, K. M.;RAZAVI, F. M.;BANKS, S.;WILLIAM, J. H.;ROSA, R. R.;DINGES, D. F. American time use survey: Sleep time and its relationship to waking activities. **Sleep**, v. 30, p. 1085-95, 2007.
- BJORVATN, B.;GRØNLI, J.;HAMRE, F.;SØRENSEN, E.;FISKE, E.;BJØRKUM, A. A.;PORTAS, C. M.;URSIN, R. Effects of sleep deprivation on extracellular serotonin in hippocampus and frontal cortex of the rat. **Neuroscience**, v. 113, p. 323-30, 2002.
- BRIANÇON-MARJOLLET, A.;WEISZENSTEIN, M.;HENRI, M.;THOMAS, A.;GODIN-RIBUOT, D.;POLAK, J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: Endocrine and molecular mechanisms. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, p. 25, 2015.
- BROWN, R. E.;BASHEER, R.;MCKENNA, J. T.;STRECKER, R. E.;MCCARLEY, R. W. Control of sleep and wakefulness. **Physiol Rev**, v. 92, p. 1087-187, 2012.
- BUZSÁKI, G.;CHRISTEN, Y. Micro-, meso- and macro-dynamics of the brain. In: (Ed.), 2016
- BUZSÁKI, G.; MOSER, E. I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. **Nat Neurosci**, v. 16, p. 130-8, 2013.
- CAPPAERT, N. L. M.; VAN STRIEN, N. M.; WITTER, M. P. Hippocampal formation. In: PAXINOS, G. (Ed.). **The rat nervous system**. 4th ed. Elsevier: Elsevier, 2015. p.511-573
- CARSKADON, M. A.; DEMENT, W. C. Normal human sleep: An overview. In: KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. (Ed.). **Principles and practice of sleep medicine (sixth edition)**: Elsevier, 2017. p.15-24.e3
- D'HOOGE, R.; DE DEYN, P. P. Applications of the morris water maze in the study of learning and memory. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 36, p. 60-90, 2001.
- DAVIGNON, J.; JACOB, R. F.; MASON, R. P. The antioxidant effects of statins. **Coron Artery Dis**, v. 15, p. 251-8, 2004.

- DIEHL, G. W.;HON, O. J.;LEUTGEB, S.;LEUTGEB, J. K. Grid and nongrid cells in medial entorhinal cortex represent spatial location and environmental features with complementary coding schemes. **Neuron**, v. 94, p. 83-92.e6, 2017.
- DIEKELMANN, S.; BORN, J. The memory function of sleep. **Nat Rev Neurosci**, v. 11, p. 114-26, 2010.
- DRAGER, L. F.;PACHITO, D. V.;MORIHISA, R.;CARVALHO, P.;LOBAO, A.;POYARES, D. Sleep quality in the brazilian general population: A cross-sectional study. **Sleep Epidemiology**, v. 2, p. 100020, 2022.
- DUMOULIN BRIDI, M. C.;ATON, S. J.;SEIBT, J.;RENOUARD, L.;COLEMAN, T.;FRANK, M. G. Rapid eye movement sleep promotes cortical plasticity in the developing brain. **Sci Adv**, v. 1, p. e1500105, 2015.
- DUTTA, S.;RAHMAN, S.;AHMAD, R.;KUMAR, T.;DUTTA, G.;BANERJEE, S.;ABUBAKAR, A. R.;ROWAIYE, A. B.;DHINGRA, S.;RAVICHANDIRAN, V.;KUMAR, S.;SHARMA, P.;HAQUE, M.;CHARAN, J. An evidence-based review of neuronal cholesterol role in dementia and statins as a pharmacotherapy in reducing risk of dementia. **Expert Rev Neurother**, v. 21, p. 1455-1472, 2021.
- EIZERIK, P. A. *Análise comparativa de dois métodos de mensuração de glicemia, colesterol e triglicerídeos: Sangue venoso em laboratório de bioquímica e sangue capilar em aparelho portátil accutrend gct®*. Ciências da saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. 58 p.
- ENNACEUR, A.; MICHALIKOVA, S.; CHAZOT, P. L. Do rats really express neophobia towards novel objects? Experimental evidence from exposure to novelty and to an object recognition task in an open space and an enclosed space. **Behav Brain Res**, v. 197, p. 417-34, 2009.
- FAWZY FAHIM, V.;WADIE, W.;SHAFIK, A. N.;ISHAK ATTALLAH, M. Role of simvastatin and insulin in memory protection in a rat model of diabetes mellitus and dementia. **Brain Res Bull**, v. 144, p. 21-27, 2019.
- FILPPULA, A. M.;HIRVENSALO, P.;PARVIAINEN, H.;IVASKA, V. E.;LÖNNBERG, K. I.;DENG, F.;VIINAMÄKI, J.;KURKELA, M.;NEUVONEN, M.;NIEMI, M. Comparative hepatic and intestinal metabolism and pharmacodynamics of statins. **Drug Metab Dispos**, v. 49, p. 658-667, 2021.
- FRANKEN, P.; TOBLER, I.; BORBÉLY, A. A. Sleep homeostasis in the rat: Simulation of the time course of eeg slow-wave activity. **Neurosci Lett**, v. 130, p. 141-4, 1991.
- FRICK, K. M.; BERGER-SWEENEY, J. Spatial reference memory and neocortical neurochemistry vary with the estrous cycle in c57bl/6 mice. **Behav Neurosci**, v. 115, p. 229-37, 2001.
- 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.
- GALVÃO, M. E. O.;SINIGAGLIA-COIMBRA, R.;KAWAKAMI, S. E.;TUFIK, S.;SUCHECKI, D. Paradoxical sleep deprivation activates hypothalamic nuclei that regulate food intake and stress response. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, p. 1176-83, 2009.
- GARTHE, A.; BEHR, J.; KEMPERMANN, G. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. **PLoS One**, v. 4, p. e5464, 2009.
- GAWEL, K.;GIBULA, E.;MARSZALEK-GRABSKA, M.;FILAROWSKA, J.;KOTLINSKA, J. H. Assessment of spatial learning and memory in the barnes maze task in rodents-methodological consideration. **Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 392, p. 1-18, 2019.

- GENTREAU, M.; RUKH, G.; MIGUET, M.; CLEMENSSON, L. E.; ALSEHLI, A. M.; TITOVA, O. E.; SCHIÖTH, H. B. The effects of statins on cognitive performance are mediated by low-density lipoprotein, c-reactive protein, and blood glucose concentrations. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 78, p. 1964-1972, 2023.
- GHODKE, R. M.; TOUR, N.; DEVI, K. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. **Metab Brain Dis**, v. 27, p. 443-51, 2012.
- GORDON, C. J. Thermal biology of the laboratory rat. **Physiol Behav**, v. 47, p. 963-91, 1990.
- GRANDNER, M. A.; FERNANDEZ, F. X. The translational neuroscience of sleep: A contextual framework. **Science**, v. 374, p. 568-573, 2021.
- HA, C. E.; HA, J. S.; THERIAULT, A. G.; BHAGAVAN, N. V. Effects of statins on the secretion of human serum albumin in cultured hepg2 cells. **J Biomed Sci**, v. 16, p. 32, 2009.
- HAFTING, T.; FYHN, M.; MOLDEN, S.; MOSER, M. B.; MOSER, E. I. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. **Nature**, v. 436, p. 801-6, 2005.
- HAGEWOOD, R.; HAVEKES, R.; NOVATI, A.; KEIJSER, J. N.; VAN DER ZEE, E. A.; MEERLO, P. Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal ampa receptor phosphorylation. **Journal of Sleep Research**, v. 19, p. 280-288, 2010.
- HARRISON, F. E.; REISERER, R. S.; TOMARKEN, A. J.; MCDONALD, M. P. Spatial and nonspatial escape strategies in the barnes maze. **Learn Mem**, v. 13, p. 809-19, 2006.
- HAVEKES, R.; ABEL, T. The tired hippocampus: The molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. **Curr Opin Neurobiol**, v. 44, p. 13-19, 2017.
- HAVEKES, R.; PARK, A. J.; TUDOR, J. C.; LUCZAK, V. G.; HANSEN, R. T.; FERRI, S. L.; BRUINENBERG, V. M.; POPLAWSKI, S. G.; DAY, J. P.; ATON, S. J.; RADWAŃSKA, K.; MEERLO, P.; HOUSLAY, M. D.; BAILLIE, G. S.; ABEL, T. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area ca1. **Elife**, v. 5, p. 2016.
- HENDERSON, V. W.; GUTHRIE, J. R.; DENNERSTEIN, L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, p. 1530-5, 2003.
- HU, X.; SONG, C.; FANG, M.; LI, C. Erratum: Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of alzheimer's disease. **Exp Ther Med**, v. 15, p. 5153, 2018.
- HUANG, W.; LI, Z.; ZHAO, L.; ZHAO, W. Simvastatin ameliorate memory deficits and inflammation in clinical and mouse model of alzheimer's disease via modulating the expression of mir-106b. **Biomed Pharmacother**, v. 92, p. 46-57, 2017.
- ILLOUZ, T.; MADAR, R.; OKUN, E. A modified barnes maze for an accurate assessment of spatial learning in mice. **J Neurosci Methods**, v. 334, p. 108579, 2020.
- 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.
- JEONG, S. H.; LEE, H. S.; CHUNG, S. J.; YOO, H. S.; JUNG, J. H.; BAIK, K.; LEE, Y. H.; SOHN, Y. H.; LEE, P. H. Effects of statins on dopamine loss and prognosis in parkinson's disease. **Brain**, v. 144, p. 3191-3200, 2021.
- KHAN, M. A.; AL-JAHDALI, H. The consequences of sleep deprivation on cognitive performance. **Neurosciences (Riyadh)**, v. 28, p. 91-99, 2023.
- KNIERIM, J. J. The hippocampus. **Curr Biol**, v. 25, p. R1116-21, 2015.
- KNUTSON, K. L.; SPIEGEL, K.; PENEV, P.; VAN CAUTER, E. The metabolic consequences of sleep deprivation. **Sleep Med Rev**, v. 11, p. 163-78, 2007.

- KOMADA, M.; TAKAO, K.; MIYAKAWA, T. Elevated plus maze for mice. **J Vis Exp**, v. p. 2008.
- KOVÁCS, L.; FÜREDI, N.; UJVÁRI, B.; GOLGOL, A.; GASZNER, B. Age-dependent fosb/δfosb response to acute and chronic stress in the extended amygdala, hypothalamic paraventricular, habenular, centrally-projecting edinger-westphal, and dorsal raphe nuclei in male rats. **Front Aging Neurosci**, v. 14, p. 862098, 2022.
- KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. **Methods Mol Biol**, v. 1916, p. 69-74, 2019.
- KREUTZMANN, J. C.; HAVEKES, R.; ABEL, T.; MEERLO, P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: Changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. **Neuroscience**, v. 309, p. 173-90, 2015.
- KUNUTSOR, S. K.; LAUKKANEN, J. A. Heart failure risk reduction: Hydrophilic or lipophilic statins? **Cardiology**, v. 145, p. 384-386, 2020.
- LIMA, A. M.; DE BRUIN, V. M.; RIOS, E. R.; DE BRUIN, P. F. Differential effects of paradoxical sleep deprivation on memory and oxidative stress. **Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol**, v. 387, p. 399-406, 2014.
- MENDEZ, M.; ARIAS, N.; UCEDA, S.; ARIAS, J. L. C-fos expression correlates with performance on novel object and novel place recognition tests. **Brain Res Bull**, v. 117, p. 16-23, 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota técnica nº 325/2013** – (atualizada em 26/11/2015). SAÚDE, M. D. Brasília: Ministério da Saúde - Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. 2015.
- MONTGOMERY, K. C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. **J Comp Physiol Psychol**, v. 48, p. 254-60, 1955.
- MORIN, C. M.; CARRIER, J.; BASTIEN, C.; GODBOUT, R.; NETWORK, C. S. A. C. Sleep and circadian rhythm in response to the covid-19 pandemic. **Can J Public Health**, v. 111, p. 654-657, 2020.
- MOSCHONIS, G.; TRAKMAN, G. L. Overweight and obesity: The interplay of eating habits and physical activity. **Nutrients**, v. 15, p. 2023.
- MOSER, E. I.; KROPFF, E.; MOSER, M. B. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. **Annu Rev Neurosci**, v. 31, p. 69-89, 2008.
- 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.
- MULYADI, M.; TONAPA, S. I.; LUNETO, S.; LIN, W. T.; LEE, B. O. Prevalence of mental health problems and sleep disturbances in nursing students during the covid-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Nurse Educ Pract**, v. 57, p. 103228, 2021.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Guide for the care and use of laboratory animals**. 8<sup>a</sup> ed. Washington (DC): National Academies Press (US). 2011. 246 p.
- NILS, A. V. M. **Treinamento em memória operacional espacial em ratos idosos: Efeitos na ansiedade, habituação e densidade de células do hipocampo**. Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. 75 p.
- O'KEEFE, J.; NADEL, L. **The hippocampus as a cognitive map**. ed. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press. 1978
- OZANNE, S. E. Metabolic programming in animals. **Br Med Bull**, v. 60, p. 143-52, 2001.
- PALCHYKOVA, S.; WINSKY-SOMMERER, R.; MEERLO, P.; DÜRR, R.; TOBLER, I. Sleep deprivation impairs object recognition in mice. **Neurobiol Learn Mem**, v. 85, p. 263-71, 2006.

- PARENT, M. A.;HOTTMAN, D. A.;CHENG, S.;ZHANG, W.;MCMAHON, L. L.;YUAN, L. L.;LI, L. Simvastatin treatment enhances nmdar-mediated synaptic transmission by upregulating the surface distribution of the glun2b subunit. **Cell Mol Neurobiol**, v. 34, p. 693-705, 2014.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. ed. Amsterdam: Elsevier. 2007
- PEEVER, J.; FULLER, P. M. The biology of rem sleep. **Curr Biol**, v. 27, p. R1237-R1248, 2017.
- PELLOW, S.;CHOPIN, P.;FILE, S. E.;BRILEY, M. Validation of open:Closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J Neurosci Methods**, v. 14, p. 149-67, 1985.
- PFEFFERBAUM, B.; NORTH, C. S. Mental health and the covid-19 pandemic. **N Engl J Med**, v. 383, p. 510-512, 2020.
- PITTS, M. W. Barnes maze procedure for spatial learning and memory in mice. **Bio Protoc**, v. 8, p. 2018.
- POKK, P.; VÄLI, M. Small platform stress increases exploratory activity of mice in staircase test. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 25, p. 1435-44, 2001.
- PREISER, J. C. Oxidative stress. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 36, p. 147-54, 2012.
- QUINLAN, M. G.;DUNCAN, A.;LOISELLE, C.;GRAFFE, N.;BRAKE, W. G. Latent inhibition is affected by phase of estrous cycle in female rats. **Brain Cogn**, v. 74, p. 244-8, 2010.
- RASCH, B.; BORN, J. About sleep's role in memory. **Physiol Rev**, v. 93, p. 681-766, 2013.
- RAY, S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. **Indian Heart J**, v. 76 Suppl 1, p. S33-S37, 2024.
- RENOUARD, L.;BILLWILLER, F.;OGAWA, K.;CLÉMENT, O.;CAMARGO, N.;ABDELKARIM, M.;GAY, N.;SCOTÉ-BLACHON, C.;TOURÉ, R.;LIBOUREL, P. A.;RAVASSARD, P.;SALVERT, D.;PEYRON, C.;CLAUSTRAT, B.;LÉGER, L.;SALIN, P.;MALLERET, G.;FORT, P.;LUPPI, P. H. The supramammillary nucleus and the claustrum activate the cortex during rem sleep. **Sci Adv**, v. 1, p. e1400177, 2015.
- RODRÍGUEZ PERIS, L.;SCHEUBER, M. I.;SHAN, H.;BRAUN, M.;SCHWAB, M. E. Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. **Behav Brain Res**, v. 458, p. 114730, 2024.
- ROSENFELD, C. S.; FERGUSON, S. A. Barnes maze testing strategies with small and large rodent models. **J Vis Exp**, v. p. e51194, 2014.
- SCHINDELIN, J.;ARGANDA-CARRERAS, I.;FRISE, E.;KAYNIG, V.;LONGAIR, M.;PIETZSCH, T.;PREIBISCH, S.;RUEDEN, C.;SAALFELD, S.;SCHMID, B.;TINEVEZ, J.-Y.;WHITE, D. J.;HARTENSTEIN, V.;ELICEIRI, K.;TOMANCAK, P.;CARDONA, A. Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. **Nature Methods**, v. 9, p. 676-682, 2012.
- SCHMITT, K.; HOLLSBOER-TRACHSLER, E.; ECKERT, A. Bdnf in sleep, insomnia, and sleep deprivation. **Ann Med**, v. 48, p. 42-51, 2016.
- SCHULTZ, B. G.; PATTEN, D. K.; BERLAU, D. J. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: A tale of two mechanisms. **Transl Neurodegener**, v. 7, p. 5, 2018.
- SIEGEL, J. M. The neurobiology of sleep. **Semin Neurol**, v. 29, p. 277-96, 2009.
- SIEGEL, J. M. Sleep in animals: A state of adaptive inactivity. In: KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. C. (Ed.). **Principles and practice of sleep medicine (sixth edition)**: Elsevier, 2017. p.103-114.e4
- SIEGEL, J. M. Sleep function: An evolutionary perspective. **Lancet Neurol**, v. 21, p. 937-946, 2022.

- SILVA, R. H.; ABÍLIO, V. C.; TAKATSU, A. L.; KAMEDA, S. R.; GRASSL, C.; CHEHIN, A. B.; MEDRANO, W. A.; CALZAVARA, M. B.; REGISTRO, S.; ANDERSEN, M. L.; MACHADO, R. B.; CARVALHO, R. C.; RIBEIRO, R. E. A.; TUFIK, S.; FRUSSA-FILHO, R. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. **Neuropharmacology**, v. 46, p. 895-903, 2004.
- SIMPSON, J.; KELLY, J. P. The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. **Behav Brain Res**, v. 222, p. 246-64, 2011.
- SIRTORI, C. R. The pharmacology of statins. **Pharmacol Res**, v. 88, p. 3-11, 2014.
- SIZAR OMEED, K. S., PATEL PREETI, TALATI RAJA. Statin medications. In: (Ed.). **Statpearls** ed. Treasure Island (FL), Estados Unidos, 2025
- SMILEY, A.; KING, D.; HAREZLAK, J.; DINH, P.; BIDULESCU, A. The association between sleep duration and lipid profiles: The nhanes 2013-2014. **J Diabetes Metab Disord**, v. 18, p. 315-322, 2019.
- SODERO, A. O.; BARRANTES, F. J. Pleiotropic effects of statins on brain cells. **Biochim Biophys Acta Biomembr**, v. 1862, p. 183340, 2020.
- SOTO-RODRIGUEZ, S.; LOPEZ-ARMAS, G.; LUQUIN, S.; RAMOS-ZUÑIGA, R.; JAUREGUI-HUERTA, F.; GONZALEZ-PEREZ, O.; GONZALEZ-CASTAÑEDA, R. E. Rapid eye movement sleep deprivation produces long-term detrimental effects in spatial memory and modifies the cellular composition of the subgranular zone. **Front Cell Neurosci**, v. 10, p. 132, 2016.
- SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiol Learn Mem**, v. 82, p. 171-7, 2004.
- SQUIRE, L. R.; ZOLA-MORGAN, S. The medial temporal lobe memory system. **Science**, v. 253, p. 1380-6, 1991.
- SRIDHAR, S.; KHAMAJ, A.; ASTHANA, M. K. Cognitive neuroscience perspective on memory: Overview and summary. **Front Hum Neurosci**, v. 17, p. 1217093, 2023.
- SU, X.; ZHANG, L.; LV, J.; WANG, J.; HOU, W.; XIE, X.; ZHANG, H. Effect of statins on kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 67, p. 881-92, 2016.
- SUCHECKI, D.; TUFIK, S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. **Physiol Behav**, v. 68, p. 309-16, 2000.
- SWANSON, C. M. Sleep disruptions and bone health: What do we know so far? **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 28, p. 348-353, 2021.
- TAHERI, S.; LIN, L.; AUSTIN, D.; YOUNG, T.; MIGNOT, E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. **PLoS Med**, v. 1, p. e62, 2004.
- TARTAR, J. L.; WARD, C. P.; CORDEIRA, J. W.; LEGARE, S. L.; BLANCHETTE, A. J.; MCCARLEY, R. W.; STRECKER, R. E. Experimental sleep fragmentation and sleep deprivation in rats increases exploration in an open field test of anxiety while increasing plasma corticosterone levels. **Behav Brain Res**, v. 197, p. 450-3, 2009.
- TIMO-IARIA, C.; NEGRÃO, N.; SCHMIDEK, W. R.; HOSHINO, K.; LOBATO DE MENEZES, C. E.; LEME DA ROCHA, T. Phases and states of sleep in the rat. **Physiol Behav**, v. 5, p. 1057-62, 1970.
- TORABI-NAMI, M.; NASEHI, M.; RAZAVI, S.; ZARRINDAST REZA, M. Shiraz e-medical journal. **Shiraz e-medical journal**, v. 15, p. 10, 2014.
- TORRES, L. H.; GARCIA, R. C.; BLOIS, A. M.; DATI, L. M.; DURÃO, A. C.; ALVES, A. S.; PACHECO-NETO, M.; MAUAD, T.; BRITTO, L. R.; XAVIER, G. F.; CAMARINI, R.; MARCOURAKIS, T. Exposure of neonatal mice to tobacco smoke disturbs synaptic

- proteins and spatial learning and memory from late infancy to early adulthood. **PLoS One**, v. 10, p. e0136399, 2015.
- TULVING, E. Memory and consciousness. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne*. 26: 12 p. 1985.
- UGALDE-MUÑIZ, P.;HERNÁNDEZ-LUNA, M. G.;GARCÍA-VELASCO, S.;LUGO-HUITRÓN, R.;MURCIA-RAMÍREZ, J.;MARTÍNEZ-TAPIA, R. J.;NORIEGA-NAVARRO, R.;NAVARRO, L. Activation of dopamine d2 receptors attenuates neuroinflammation and ameliorates the memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation in a murine model. **Front Neurosci**, v. 16, p. 988167, 2022.
- VAN CAUTER, T.;CAMON, J.;ALVERNHE, A.;ELDUAYEN, C.;SARGOLINI, F.;SAVE, E. Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. **Cereb Cortex**, v. 23, p. 451-9, 2013.
- VECSEY, C. G.;BAILLIE, G. S.;JAGANATH, D.;HAVEKES, R.;DANIELS, A.;WIMMER, M.;HUANG, T.;BROWN, K. M.;LI, X. Y.;DESCALZI, G.;KIM, S. S.;CHEN, T.;SHANG, Y. Z.;ZHUO, M.;HOUSLAY, M. D.;ABEL, T. Sleep deprivation impairs camp signalling in the hippocampus. **Nature**, v. 461, p. 1122-5, 2009.
- VILLAFUERTE, G.;MIGUEL-PUGA, A.;RODRÍGUEZ, E. M.;MACHADO, S.;MANJARREZ, E.;ARIAS-CARRIÓN, O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: A systematic review. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2015, p. 234952, 2015.
- VORHEES, C. V.; WILLIAMS, M. T. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. **Nat Protoc**, v. 1, p. 848-58, 2006.
- 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.
- WAGSTAFF, L. R.;MITTON, M. W.;ARVIK, B. M.;DORAISWAMY, P. M. Statin-associated memory loss: Analysis of 60 case reports and review of the literature. **Pharmacotherapy**, v. 23, p. 871-80, 2003.
- WALF, A. A.; FRYE, C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nat Protoc**, v. 2, p. 322-8, 2007.
- WARD, N. C.; WATTS, G. F.; ECKEL, R. H. Statin toxicity. **Circ Res**, v. 124, p. 328-350, 2019.
- WENK, G. L. Assessment of spatial memory using the radial arm maze and morris water maze. **Curr Protoc Neurosci**, v. Chapter 8, p. Unit 8.5A, 2004.
- WITTER, M. P.;DOAN, T. P.;JACOBSEN, B.;NILSSEN, E. S.;OHARA, S. Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in rodents with some comparative notes. **Front Syst Neurosci**, v. 11, p. 46, 2017.
- WON, J.; ALFINI, A. J.; SMITH, J. C. Cardiovascular endurance modifies the link between subjective sleep quality and entorhinal cortex thickness in younger adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 53, p. 2131-2139, 2021.
- WU, C.;YANG, L.;LI, Y.;DONG, Y.;YANG, B.;TUCKER, L. D.;ZONG, X.;ZHANG, Q. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in alzheimer rat. **Med Sci Sports Exerc**, v. 52, p. 1456-1469, 2020.
- XIE, M.;LI, C.;HE, C.;YANG, L.;TAN, G.;YAN, J.;WANG, J.;HU, Z. Short-term sleep deprivation disrupts the molecular composition of ionotropic glutamate receptors in entorhinal cortex and impairs the rat spatial reference memory. **Behav Brain Res**, v. 300, p. 70-6, 2016.
- XIN, Q.;YUAN, R. K.;ZITTING, K. M.;WANG, W.;PURCELL, S. M.;VUJOVIC, N.;RONDA, J. M.;QUAN, S. F.;WILLIAMS, J. S.;BUXTON, O. M.;DUFFY, J. F.;CZEISLER, C. A. Impact of chronic sleep restriction on sleep continuity, sleep structure, and neurobehavioral performance. **Sleep**, v. 45, p. 2022.

- XIONG, J.;LIPSITZ, O.;NASRI, F.;LUI, L. M. W.;GILL, H.;PHAN, L.;CHEN-LI, D.;IACOBUCCHI, M.;HO, R.;MAJEED, A.;MCINTYRE, R. S. Impact of covid-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. **J Affect Disord**, v. 277, p. 55-64, 2020.
- XU, X.;WANG, L.;CHEN, L.;SU, T.;ZHANG, Y.;WANG, T.;MA, W.;YANG, F.;ZHAI, W.;XIE, Y.;LI, D.;CHEN, Q.;FU, X.;MA, Y. Effects of chronic sleep deprivation on bone mass and bone metabolism in rats. **J Orthop Surg Res**, v. 11, p. 87, 2016.
- XUE, R.;WAN, Y.;SUN, X.;ZHANG, X.;GAO, W.;WU, W. Nicotinic mitigation of neuroinflammation and oxidative stress after chronic sleep deprivation. **Front Immunol**, v. 10, p. 2546, 2019.
- YANKOVA, G.; BOGOMYAKOVA, O.; TULUPOV, A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: New understanding of brain clearance. **Rev Neurosci**, v. 32, p. 693-705, 2021.
- 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.
- 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.
- ZURKOVSKY, L.;BROWN, S. L.;BOYD, S. E.;FELL, J. A.;KOROL, D. L. Estrogen modulates learning in female rats by acting directly at distinct memory systems. **Neuroscience**, v. 144, p. 26-37, 2007.