



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**O IMPACTO DA PRESBIACUSIA NO DECLÍNIO COGNITIVO: UMA
REVISÃO NARRATIVA**

ANA JOÃO LIMA OLIVEIRA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS
MESTRE TATIANA CARINA ANTUNES MARQUES

Abril/2023

O IMPACTO DA PRESBIACUSIA NO DECLÍNIO COGNITIVO: UMA REVISÃO NARRATIVA

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

Ana Oliveira ¹, Tatiana Marques ^{2,3,4}, António Miguéis ^{1,5}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro de Imagem Biomédica e Investigação Translacional de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴ Departamento de Audiologia, Fisioterapia e Saúde Ambiental, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Contacto: ana-joao-oliveira@hotmail.com

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Professor Doutor António Miguéis, professor catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área científica: Otorrinolaringologia

Índice

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	3
Resumo	4
Abstract	6
Introdução	8
Metodologia	10
Discussão	11
Epidemiologia e prevalência	11
História clínica e diagnóstico	11
Fisiopatologia e diagnóstico	12
Presbiacusia e cognição	15
Teoria da sobrecarga cognitiva	16
Teoria Psicossocial	17
Teoria da alteração estrutural do cérebro	17
Mecanismos Comuns	18
Sobrediagnóstico do déficit cognitivo	19
Presbiacusia e imagiologia cerebral	20
Presbiacusia e volume cerebral na ressonância magnética	21
Presbiacusia e integridade da substância branca na ressonância magnética	21
Presbiacusia e imagem funcional	21
Conclusão	23
Agradecimentos	24
Referências Bibliográficas	25

Lista de abreviaturas, acrónimos, siglas

- OMS - Organização Mundial da Saúde
- HHIE-S - Inventário de handicap auditivo para idosos
- PE - Potencial endococlear
- SNP - Polimorfismo de nucleótido único
- PAC - Processamento auditivo central
- SNAC - Sistema nervoso auditivo central
- FAP - Fração atribuível da população
- CCA - Córtex cingulado anterior
- APOE - Apolipoproteína E
- SNC - Sistema nervoso central
- DTI - Imagiologia por tensor de difusão
- fRMN - Ressonância magnética funcional
- EEG - Eletroencefalografia

Resumo

A perda auditiva relacionada à idade, também conhecida como presbiacusia, é a terceira condição crônica mais comum em pessoas idosas. Quase 70% das pessoas com mais de 70 anos sofrem de presbiacusia, aumentando para mais de 80% nas pessoas com mais de 80 anos.

A presbiacusia é clinicamente definida como uma perda auditiva neurosensorial progressiva, bilateral e simétrica associada ao processo de envelhecimento, que é mais pronunciada nas frequências mais altas. O principal sintoma numa fase inicial é a dificuldade na comunicação causada por uma diminuição da discriminação da fala. É considerada um complexo multifatorial, com o envelhecimento celular, ambiente, genética e comorbilidades de saúde a contribuir para a etiologia da doença.

Porém, apesar de se apresentar como uma lesão do sistema auditivo periférico, esta tem sido associada a défices que afetam o sistema auditivo central, nomeadamente o córtex auditivo e a organização cortical global.

Assim, embora o comprometimento da função auditiva periférica seja possivelmente o principal componente patológico da presbiacusia precoce, a disfunção do processamento auditivo central torna-se cada vez mais importante na presbiacusia tardia.

Estas alterações no sistema nervoso auditivo central na presbiacusia foram recentemente associadas a défice cognitivo e demência. Esta associação está presente em estudos de natureza transversal, mas ainda com maior relevo, também em estudos longitudinais. No entanto, os mecanismos subjacentes a esta relação não são claros. Deste modo, têm sido estabelecidas algumas hipóteses de modo a estabelecer se efetivamente ocorre uma relação direta entre presbiacusia e a demência e os fatores desencadeares e/ou potenciadores destas. Surgem diversas teorias que vão desde a neurodegeneração geral do envelhecimento, como fator comum a estas patologias, ao comprometimento auditivo e privação sensorial como causa do declínio cognitivo.

Efetivamente, estudos preliminares de imagem cerebral mostram diminuição do volume cerebral, bem como do trato da substância branca em adultos com perda auditiva. Estes resultados sugerem também que mudanças na anatomia e função do cérebro associadas à perda auditiva podem ser uma razão para o aumento da incidência de declínio cognitivo e demência.

Porém, apesar das teorias formuladas, os mecanismos inerentes a esta relação e as suas consequências a longo prazo são ainda pouco claros, pelo que são necessários mais estudos longitudinais, tal como ensaios clínicos randomizados que permitam clarificar todo este processo e inclusive, permitir a intervenção precoce, tanto auditiva como cognitiva.

A presbiacusia e os distúrbios cognitivos estão entre os problemas de saúde mais importantes em pessoas idosas, afetando substancialmente sua qualidade de vida. Assim, esforços coordenados e interdisciplinares, reunindo otorrinolaringologistas e neurologistas para investigar e abordar a perda auditiva no contexto do envelhecimento são necessários de modo a contribuir para aumentar a qualidade de vida da população geriátrica, tal como a diminuir os custos inerentes aos cuidados de saúde necessários para o acompanhamento/tratamento destas patologias.

Palavras-chave: declínio cognitivo; demência; envelhecimento; hipoacusia; presbiacusia

Abstract

Age-related hearing loss, also known as presbycusis, is the third most common chronic condition in elderly individuals. Almost 70% of people with more than 70 years old suffer from presbycusis. This value reaches 80% when crossed the barrier of the 80+ years old.

Presbycusis is defined as a progressive, bilateral, symmetrical, sensorineural hearing loss associated to ageing, which is more pronounced in the high frequencies. In early stages, the main symptom is the difficulty in communicating, caused by a reduced capacity distinguishing speech. It is considered a multifactorial complex in which cellular ageing, environment, genetics, and health comorbidities contribute to the etiology of the illness.

Despite being labelled as a lesion of the peripheral auditory system, presbycusis has been associated with deficits that affect the central auditory system, namely the auditory cortex and global cortical organization.

Although impaired peripheral auditory function is possibly the main pathological component of early presbycusis, central auditory processing dysfunction becomes increasingly important in late presbycusis.

These changes in the central auditory nervous system were recently associated to the decline of cognitive behavior and dementia. This association is present in transversal studies and, with even more focus, in longitudinal studies. However, the subjacent mechanisms are not clear. Multiple hypotheses have been formulated to try and establish if indeed, there is a direct relation between presbycusis and dementia and their potential / trigger factors.

Several theories are proposed, ranging from the general neurodegeneration of aging, as a common factor to these pathologies, to hearing impairment and sensory deprivation as a cause of cognitive decline.

Preliminary cerebral imaging studies display the decrease in brain volume, as well as white matter tract dysfunction in adults with hearing loss. These results also suggest that changes in brain anatomy and function associated with hearing loss may be a reason for the increased incidence of cognitive decline and dementia.

Despite the formulated theories, the mechanisms inherent to this relationship and its long-term consequences are still unclear, which is why more longitudinal studies and randomized clinical trials are needed. This should allow clarifying this entire process and even allow for early intervention, both auditory and cognitive.

Presbycusis and cognitive disturbances are between the most important health issues in elderly individuals, impacting substantially their quality of life. As such, coordinated and interdisciplinary efforts, involving otolaryngologists and neurologists, are urgently necessary to investigate and approach hearing loss in the context of ageing, contributing to an increasing

the quality of life of the geriatric population, as well as reducing the costs inherent to health care necessary for the monitoring/treatment of these pathologies.

Keywords: cognitive decline; dementia; aging; hearing loss; presbycusis.

Introdução

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um relatório que destacou a saúde auditiva como uma prioridade global de saúde pública.¹

A perda auditiva é o déficit sensorial mais prevalente, com 466 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo, e é expectável o seu aumento para 630 milhões até 2030, e para 900 milhões até 2050. A OMS relata que as taxas de prevalência de perda auditiva, a nível mundial, são maiores entre a população mais idosa. Os números mostram que as pessoas idosas apresentam perda auditiva em números desproporcionalmente superiores em comparação à população mais jovem e as estimativas de prevalência são conservadoras visto ser considerada uma condição subdiagnosticada.²

Efetivamente, a perda auditiva relacionada à idade, também conhecida como presbiacusia, é a terceira condição crónica mais comum na população geriátrica, após a hipertensão arterial e a artrite. Quase 70% das pessoas com mais de 70 anos sofrem de presbiacusia, aumentando para mais de 80% acima dos 80 anos.³

Anatomicamente, a presbiacusia afeta múltiplos componentes do sistema auditivo. É principalmente devido à senescência das células ciliadas internas e externas, estria vascular, gânglio espiral e ainda ao nível das fibras nervosas aferentes.⁴

Na presença de audição normal, o som, na forma de vibração do ar, é captado pela aurícula e direcionado para a membrana timpânica. Isso faz com que a membrana timpânica vibre numa frequência e amplitude específicas. Esse movimento é amplificado através da cadeia ossicular no ouvido médio, composta pelo martelo, bigorna e estribo. A partir daí, o sinal prossegue como vibrações que são transmitidas através do fluido dentro do ouvido interno para a cóclea. Na cóclea, os recetores conhecidos como células ciliadas transformam a informação codificada nas vibrações num sinal elétrico que viaja para o córtex auditivo através do nervo coclear.

Porém, na presbiacusia, a transmissão e transdução encontra-se condicionada pela degeneração ao nível das células ciliadas, que pode ser desencadeada por fatores ambientais (e.g. ruído, produtos químicos, ototoxicidade), genéticos (e.g. suscetibilidade genética) e comorbilidades de saúde (e.g. hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo).⁵

Clinicamente, a presbiacusia é definida como uma perda auditiva neurosensorial progressiva, bilateral e simétrica relacionada à idade, que afeta essencialmente as frequências mais altas numa fase inicial da doença. Sendo uma patologia crónica, o seu tratamento não é curativo, porém a reabilitação auditiva é considerada a opção terapêutica mais eficaz para diminuir o déficit sensorial e a perceção do handicap auditivo.^{4,6}

Esta alteração sensorial tem igualmente implicações psicoemocionais, nomeadamente, contribuindo para o isolamento social, solidão e também para o aumento de comorbilidades, como a fragilidade e a depressão de início tardio.⁵ Estudos recentes mostram ainda que a presbiacusia está associada ao declínio cognitivo e ao aumento do risco de demência.⁷⁻⁹

A demência é uma doença debilitante e também uma das principais preocupações de saúde pública que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, um número que deverá aumentar para 152 milhões em 2050. Dada a eficácia limitada das modalidades de tratamento farmacológico direcionado, é importante focar na diminuição dos fatores de risco modificáveis por meio de medidas preventivas. A identificação e intervenção bem-sucedida dos fatores de risco pode ser uma medida eficaz tanto para prevenir como potencialmente retardar a progressão da doença, bem como para reduzir os custos médicos associados à doença. Diversos estudos identificam a presbiacusia como o maior fator de risco modificável e um possível meio para melhorar os resultados clínicos em pacientes com demência. No entanto, a ligação causal entre essas duas condições, ainda não é clara.^{2,10-14}

Assim esta revisão aborda a fisiologia da presbiacusia, desde o sistema auditivo periférico até ao córtex auditivo, de modo a explorar de seguida a possível relação causal entre as alterações relacionadas à presbiacusia no funcionamento neural e o declínio cognitivo. Além do mais, pretende-se contribuir para novas pesquisas e novas intervenções, de modo a mitigar os possíveis efeitos da perda auditiva no declínio cognitivo.

Metodologia

Este trabalho consiste numa revisão narrativa, tendo a pesquisa sido realizada em simultâneo na base de dados da PubMed, Cochrane e Web of Science, entre dezembro de 2022 e março de 2023.

A pesquisa foi elaborada através da combinação das palavras-chave: “presbycusis”, “hearing loss”, “aging”, “cognitive decline” e “dementia”.

Como critérios de inclusão foram considerados: i) artigos escritos em língua inglesa ou espanhola; ii) publicações entre 2012 e 2023.

Assim, após a aplicação destes critérios, foram selecionados 38 artigos relevantes. Adicionalmente, foram também consultadas as referências bibliográficas de relevo destes artigos e selecionados aqueles cujo objetivo e metodologia se apresentavam pertinentes para a presente revisão.

Discussão

Epidemiologia e prevalência

A presbiacusia é a causa mais comum de perda auditiva em todo o mundo e estima-se que afete aproximadamente um terço dos adultos de 60 a 70 anos de idade e mais de 80% daqueles com mais de 80 anos. A Organização Mundial da Saúde estima que até 2025, entre as pessoas com mais de 60 anos, mais de 500 milhões terão perda auditiva significativa relacionada à idade, i.e., presbiacusia.¹⁵

A literatura sugere que o sexo masculino tem maior predisposição para a doença, observando-se que os homens são mais propensos a ter perda auditiva do que mulheres com a mesma idade.^{5,9,16} Por outro lado, os indivíduos negros apresentam um risco menor em comparação aos brancos de vir a desenvolver presbiacusia. Embora essas diferenças étnicas na sensibilidade auditiva não sejam totalmente compreendidas, acredita-se que possam estar relacionadas à exposição a diferentes fatores ambientais de risco ou a diferenças nos níveis de melanina. Lin *et al.* defendem que a função dos melanócitos pode proteger contra a perda auditiva em indivíduos de pele mais escura.⁵

História clínica e diagnóstico

O principal sintoma da presbiacusia é um distúrbio da comunicação progressivo causado por uma diminuição da capacidade de discriminação da fala. Frequentemente, o primeiro sintoma é a dificuldade de audição em conversas sob condições acústicas difíceis, como ruído de fundo ou com reverberação, ou onde há uma grande distância entre o orador e o recetor. Podem também surgir dificuldades em localizar a pessoa que está a falar (audição direcional). Por outro lado, como o déficit de comunicação na presbiacusia surge gradualmente, os indivíduos tendem a desenvolver estratégias de comunicação, e.g. leitura labial, para compensar o déficit auditivo.⁶

Já numa fase avançada da doença, a perda auditiva estende-se a todas as frequências, afetando a capacidade da pessoa de acompanhar e entender conversas num ambiente silencioso e em situações da vida diária (e.g. ver televisão, ouvir rádio, falar ao telemóvel), levando a que o conteúdo da conversa seja apenas parcialmente compreendido. A pessoa afetada tenta compensar o déficit de informação auditiva recebida questionando o interlocutor ou aumentando o volume. Porém, a evolução da doença pode agravar a perceção do handicap auditivo e conseqüentemente contribuir para a redução da participação social na pessoa idosa. Assim, mecanismos associativos e suposições sobre o que pode significar aquele sinal acústico degradado começam gradualmente a substituir a compreensão real dos conteúdos da fala.⁶ Por outro lado, podem surgir outros sintomas associados, como acufenos

e desequilíbrio, que devem ser avaliados, não só como diagnóstico diferencial de outras patologias do foro da otologia, mas igualmente porque podem acentuar todas as repercussões da presbiacusia, e inclusive, condicionar o processo terapêutico.

O diagnóstico e respetivo processo terapêutico da presbiacusia deve ter em conta não só a possível etiologia, questionando sobre a exposição recreativa ou ocupacional a sons altos, uso de medicamentos ototóxicos e história familiar de perda auditiva, mas igualmente aplicando questionários formais, como o inventário de handicap auditivo para pessoas idosas (HHIE-S), tal como outros instrumentos que avaliem alterações do humor e cognitivas.

Comumente, na suspeita de presbiacusia, a natureza e a extensão da perda auditiva são avaliadas por audiometria tonal e vocal. Como referido anteriormente, a principal característica da presbiacusia é a perda auditiva bilateral e simétrica com uma redução acentuada nas frequências agudas, concretamente acima de 2000 Hertz (Hz) (figura 1).

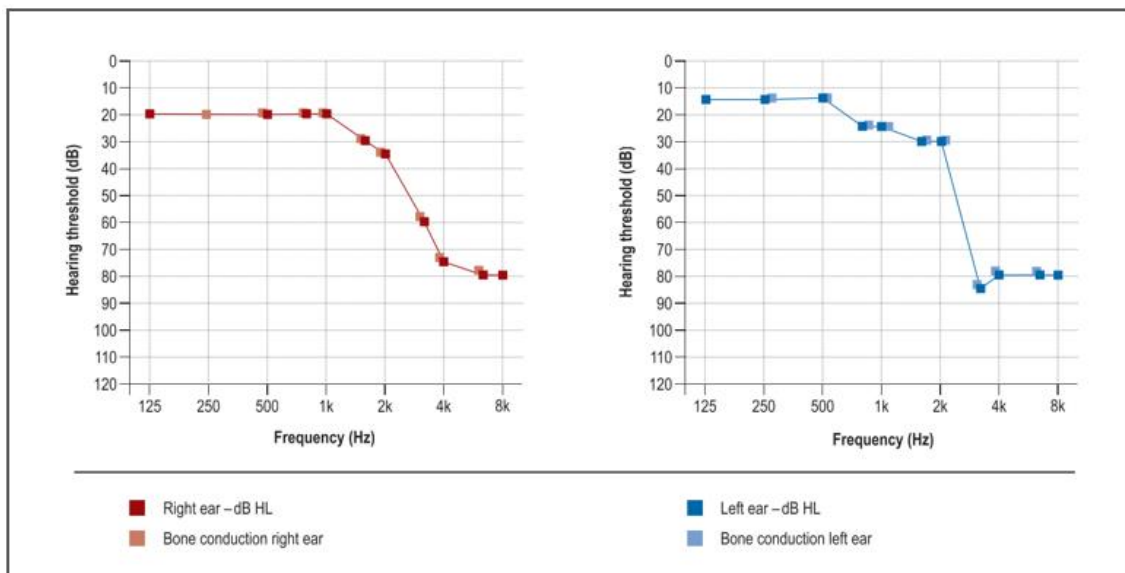


Figura 1 - Traçado audiométrico característico da presbiacusia (perda auditiva neurosensorial bilateral, simétrica, predominantemente nas altas frequências).⁶

Fisiopatologia e etiologia

Estudos de ossos temporais humanos pós-morte sugerem que a presbiacusia envolve várias estruturas auditivas: degeneração das células ciliadas internas e externas, alterações da estria vascular e degeneração do nervo auditivo. Assim a presbiacusia pode ser classificada histopatologicamente consoante as estruturas que estão afetadas. *Bowl* e *Dawson*, referem que esta a classificação assenta em 3 categorias: sensorial, metabólica e neural.⁴

A presbiacusia sensorial é caracterizada pela degeneração das células ciliadas externas e internas da cóclea, sendo as células internas responsáveis pela transdução dos sinais

auditivos. A atrofia origina-se na extremidade basal da cóclea e, com o tempo, progride para o ápice, determinando a perda auditiva nas altas frequências, sendo esta característica da presbiacusia sensorial. Tem sido sugerido que esta degeneração das células recetoras sensoriais basais é frequentemente uma consequência da exposição acumulada ao ruído ambiental, e não tanto do processo de envelhecimento.¹⁰

Já na presbiacusia metabólica (ou estrial) é caracterizada pela atrofia da estria vascular, da parede externa do ducto coclear, despoletando alterações nos processos metabólicos da cóclea. A degeneração dessa estrutura diminui o potencial endococlear (PE), prejudicando o amplificador coclear dependente deste potencial. O audiograma na presbiacusia metabólica caracteriza-se por uma perda auditiva nas frequências mais baixas, com aumento gradativo do limiar nas frequências mais altas devido à perda do PE. Nesta categoria verifica-se uma configuração audiométrica plana, i.e., há um aumento dos limiares auditivos nas frequências mais baixas e simultaneamente um aumento dos limiares auditivos nas frequências mais altas, sendo sempre estas as frequências mais afetadas.¹⁰

Por último a presbiacusia neural é caracterizada pela atrofia dos neurónios aferentes do nervo coclear. O audiograma não é afetado até que um número crítico de células tenha degenerado (80-90%). Este tipo de perda auditiva pode preceder a presbiacusia sensorial e é acompanhada por uma diminuição substancial na capacidade de discriminação da fala. Essa degeneração neural pode explicar a discrepância obtida na audiometria vocal destas pessoas idosas com presbiacusia.¹⁰

Apesar destas categorias, nem sempre a sua classificação é precisa, pelo que tem sido sugerido que possivelmente todas estas categorias estão presentes, porém em estádios diferentes de evolução da doença. Atualmente esta distinção histológica apresenta reduzida utilidade clínica, considerando que não há mudança significativa na abordagem ou tratamento da doença.

Por outro lado, embora as alterações degenerativas no sistema auditivo periférico surjam como consequência do envelhecimento celular, também refletem os efeitos cumulativos de fatores extrínsecos adicionais ao longo da vida do indivíduo. Como tal, a presbiacusia é considerada um distúrbio multifatorial com fatores de risco subjacentes que podem ser divididos em várias categorias: idade biológica, género, etnia, predisposição genética, ambiente e comorbilidades de saúde.^{4,5,17}

Estudos genómicos relataram uma forte ligação entre presbiacusia e polimorfismos de nucleótido único (SNPs) localizados em GRM7, um gene que codifica a proteína metabotrópica do recetor de glutamato tipo 7 (mGluR7). Como GRM7 é expresso nas células ciliadas e no gânglio espiral, Friedman *et al.* sugeriram que uma variante genética em GRM7 pode alterar a suscetibilidade para a perda auditiva relacionada à idade, devido à

excitotoxicidade provocada pelo aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica, que pode acumular em níveis tóxicos. Outros genes, relacionados com o stress oxidativo e disfunção mitocondrial, parecem igualmente associados à presbiacusia.^{4,5} Por último, estudos de herdabilidade entre gémeos e estudos longitudinais de coortes familiares também mostraram que, a predisposição genética, constitui um grande e importante fator de risco para presbiacusia. Vários estudos relatam índices de herdabilidade entre 0,35 e 0,55.⁴ Assim, é necessário compreender as bases genéticas da presbiacusia para potenciar a compreensão dos processos de patogénese que ocorrem durante o envelhecimento.

Além da variável genética, uma variedade de fatores de risco ambientais, como exposição a produtos químicos industriais, exposição ocupacional e exposição recreativa ao ruído, embora sejam capazes de causar perda auditiva de forma independente num indivíduo de qualquer idade, eles também são fatores extrínsecos que podem exacerbar a progressão da presbiacusia. O efeito sinérgico da exposição simultânea a produtos químicos industriais e ruído tem um efeito maior na presbiacusia do que o impacto de qualquer um dos agentes atuando sozinho.⁴ Também medicamentos ototóxicos, incluindo salicilatos, diuréticos, aminoglicosídeos e citostáticos, sobretudo a cisplatina, estão associados a perda auditiva.⁵

Por outro lado, algumas comorbilidades parecem aumentar o risco de presbiacusia ou, pelo contrário, protegerem contra o seu desenvolvimento. Indivíduos com fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, tabagismo e dislipidemia, têm maior risco de presbiacusia. O *Australian Blue Mountains Hearing Study* concluiu que a diabetes mellitus tipo II estava associada à perda auditiva em pessoas idosas, mesmo após o controlo para outros fatores de risco.⁴ Em contraste, o consumo moderado de álcool, alta densidade mineral óssea e escolhas alimentares saudáveis, são descritos como tendo algum impacto protetor contra a presbiacusia.⁵

Além das alterações degenerativas no sistema auditivo periférico, também é provável que ocorram alterações ao longo da via auditiva decorrentes do envelhecimento. Embora o comprometimento da função auditiva periférica seja possivelmente o principal componente patológico da presbiacusia precoce, a disfunção do processamento auditivo central (PAC) torna-se cada vez mais importante na presbiacusia tardia.^{18,19}

De facto, foi demonstrado que a disfunção do PAC aumenta com a idade, mas o aumento concomitante da incidência de presbiacusia periférica e comprometimento cognitivo em idades mais avançadas dificulta a interpretação da avaliação do processamento auditivo central.^{18,19}

A influência da presbiacusia no PAC, tem sido explicada essencialmente como mudanças no SNAC que ocorrem sem défice periférico concomitante, sendo consideradas como um “efeito central do envelhecimento biológico”. Essa hipótese foi apoiada por estudos em animais com

evidências de que algumas estruturas auditivas no sistema nervoso central, como o colículo inferior, demonstraram alterações anatômo-funcionais associadas ao envelhecimento e, sem défices periféricos concomitantes.^{19,20} Em contrapartida, outros autores evidenciam que os défices do PAC são um “efeito central da patologia periférica”, supondo que alterações no SNAC podem ser induzidas, afetando desde os núcleos cocleares até ao córtex, devido à degradação do sinal acústico pela lesão periférica.¹⁹

Esta cascada de alterações ao longo da via auditiva podem contribuir para diminuir os recursos cognitivos disponíveis para a memória, devido ao recrutamento de funções cognitivas para auxiliar na descodificação do sinal acústico degradado. Assim, o impacto da presbiacusia no declínio cognitivo, e inclusive na demência, tem vindo a ser alvo de análise, com os estudos existentes, a focarem-se no impacto do défice auditivo periférico nos distúrbios cognitivos na população mais idosa e, estudos sobre a associação entre disfunção do PAC e comprometimento cognitivo ou doença de Alzheimer são escassos.¹⁹

De seguida, será explorada efetivamente o contributo destes estudos para esclarecer esta associação entre presbiacusia e cognição.

Presbiacusia e cognição

No *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, Lin et al. associaram a perda auditiva a um risco aumentado de demência ao longo do tempo. Durante um período médio de 12 anos, o risco de demência aumentou 1,3 vezes por cada 10dB de aumento da média dos limiares auditivos. Comparando com a audição normal, o risco de demência foi 1,9 vezes maior entre aqueles com perda auditiva de grau ligeiro, 3 vezes para aqueles com perda auditiva de grau moderado e quase cinco vezes comparativamente com o grau severo. Neste estudo, a avaliação auditiva foi efetuada através da audiometria tonal, e realizando o controlo de variáveis secundárias com potencial efeito confundidor nos resultados, nomeadamente a idade e os fatores de risco cardiovascular.^{3,21} Mais tarde, em 2016, estes autores corroboraram os resultados descritos anteriormente através de um estudo com maior número de participantes e com um de coorte prospetivo.²² Similarmente, Gurcel et al. mostraram também que em adultos com mais de 65 anos de idade, o tempo médio para desenvolver demência foi de 10,3 anos naqueles com perda auditiva versus 11,9 anos naqueles com audição normal.^{23,24} Outro estudo recente, de Ford et al., avaliou durante 17 anos aproximadamente 38.000 pessoas idosas do sexo masculino sem demência, verificando que aqueles com perda auditiva tiveram um risco 69% maior de desenvolver demência durante o período do estudo, quando ajustado para idade e comorbilidades relacionadas ao envelhecimento.²⁵

De facto, a fração atribuível da população (FAP) de perda auditiva para demência (ou seja, a redução percentual de demência incidente durante um determinado período se um fator de risco individual, como perda auditiva, for completamente eliminado) foi 23%, o que é maior do que o FAP de qualquer outro fator de risco individual modificável, incluindo depressão (10,1%), isolamento social (5,9%), tabagismo (13,9%), hipertensão arterial (5,1%) e diabetes (3,2%). Além do mais, a alta prevalência de presbiacusia, bem como o facto de ser gravemente subtratado, apesar de facilmente diagnosticado, torna um alvo atraente em estratégias preventivas para demência. No entanto, uma relação causal entre presbiacusia e demência precisa ser estabelecida antes de se fazer recomendações definitivas sobre presbiacusia como um fator de risco modificável.²

Por outro lado, esta relação entre a presbiacusia e a demência pode ser de causa bidirecional, i.e., ambas se influenciam e acentuam os processos degenerativos, porém os mecanismos subjacentes não são claros, sendo necessária mais investigação de modo a clarificar esta relação. Atualmente, existem já alguns mecanismos que tentam explicar a relação audição-cognição. Estes podem ser divididos em mecanismos causais e mecanismos comuns (Figura 2).²

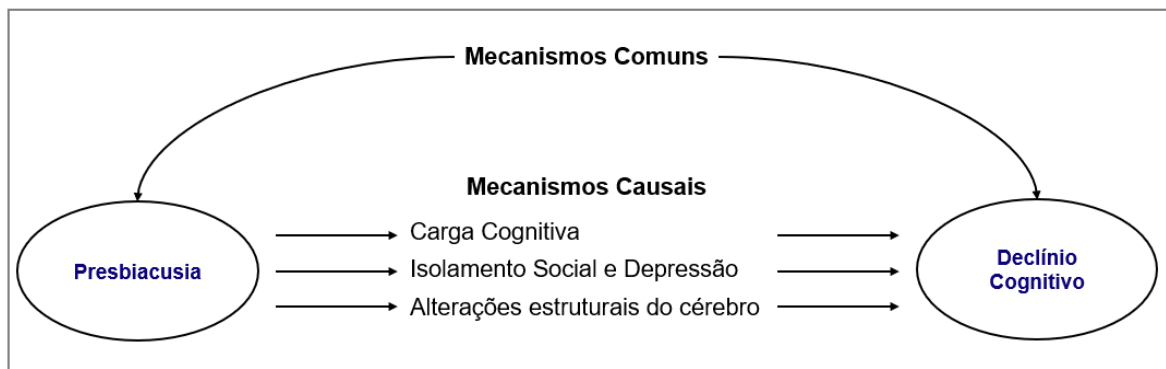


Figura 2 – Presbiacusia e declínio cognitivo: modelo cognitivo. Adaptado de Golub, 2017.³

Teoria da sobrecarga cognitiva

Diversas teorias têm sido desenvolvidas para tentar explicar os fatores responsáveis tanto pela presbiacusia como pela demência, dentro das quais se encontra a teoria da sobrecarga cognitiva. Baseando-se nas condições de saúde em que a capacidade auditiva se encontra diminuída e/ou degradada, como na presbiacusia, esta teoria pressupõe que os indivíduos são sobrecarregados com uma carga cognitiva maior, isto é o esforço auditivo induz maior esforço cognitivo necessário para o processamento e compreensão do sinal acústico, seja este verbal ou não verbal. Assim, têm que dedicar mais recursos cognitivos para facilitar o

processamento auditivo em detrimento de outras funções cognitivas, como a memória de trabalho. Portanto, quando a audição é mais difícil, recursos cognitivos adicionais são necessários, o que significa que os recursos dedicados a outros processos cognitivos são esgotados. Essa realocação de recursos para facilitar o processamento auditivo e o esgotamento das reservas cognitivas podem levar a um maior declínio cognitivo ou a acelerar a sua progressão para déficit cognitivo e eventualmente demência. Outros estudos sobre a eficácia dos aparelhos auditivos na reabilitação auditiva e conseqüentemente na função cognitiva, também têm vindo a apoiar esta teoria, sugerindo que a recuperação da capacidade auditiva melhora o desempenho da pessoa idosa em tarefas cognitivas.^{2,3,10,15,18,19,23,26-28} Por exemplo, uma intervenção com aparelhos auditivos durante 6 meses melhorou significativamente tanto a perda auditiva percebida quanto o desempenho da memória.²²

Teoria psicossocial

Já a teoria psicossocial defende que a presbiacusia induz a pessoa idosa a reduzir a sua participação social devido aos défices comunicativos, o que pode reduzir a estimulação cognitiva, e por sua vez, aumentar o risco de déficit cognitivo. Assim, a redução da participação social associada ao isolamento social e à depressão pode mediar a relação causal entre perda auditiva e déficit cognitivo. De acordo com esta perspectiva, as alterações cerebrais decorrentes da presbiacusia, como a diminuição da ativação do córtex cingulado anterior (CCA), podem afetar diretamente as emoções e a regulação do humor. Efetivamente, alguns estudos indicam que o volume do CCA se correlaciona com os sintomas depressivos em indivíduos com presbiacusia. A literatura também sugere que o preconceito da idade e o estigma associado à presbiacusia podem exacerbar os sintomas depressivos e reduzir as interações sociais como resultado do constrangimento pelo comprometimento da comunicação. Assim, a recuperação da capacidade auditiva pode contribuir para o aumento da participação social nesta população e fornecer um efeito protetor contra o déficit cognitivo e demência por meio da estimulação do componente emocional e consecutivamente cognitivo. Assim, se este mecanismo causal for validado, avaliar e prevenir o isolamento social e a solidão deve ser um objetivo na reabilitação auditiva para promover o envelhecimento saudável e prevenir o declínio cognitivo e a demência.^{2,3,10,15,16,18,19,23,26-29} Segundo esta teoria prevenir o declínio cognitivo e atrasar a progressão para possível déficit cognitivo e demência, é possível através da manutenção de fortes conexões sociais.²⁶

Teoria da alteração estrutural do cérebro

Outra hipótese é que a presbiacusia pode induzir alterações na estrutura cerebral, que podem aumentar o risco de demência. Um dos métodos para avaliar se a presbiacusia está associada

a alterações estruturais no cérebro é medir o volume cerebral, recorrendo ao uso de exames de imagem como a ressonância magnética. Vários estudos transversais observaram que pessoas idosas com perda auditiva apresentam uma diminuição do volume cerebral, com maior ênfase no córtex auditivo primário, possivelmente devido à reduzida estimulação pela existência de lesão a nível periférico.³⁰ Esta relação entre presbiacusia e as alterações estruturais cerebrais foi fortalecida num estudo de 126 pacientes sem demência no *Baltimore Longitudinal Study of Aging*³⁰. Neste coorte, os participantes com presbiacusia apresentaram uma taxa aumentada de redução do volume cerebral ao longo de um período de acompanhamento de 6,4 anos em comparação com participantes com audição normal, mesmo após serem ajustados possíveis fatores confundidores. O tamanho deste efeito foi equivalente à diferença na taxa de atrofia cerebral observada entre indivíduos com cognição normal e aqueles que desenvolveram défice cognitivo moderado. É de notar que, essa taxa acelerada de declínio do volume cerebral em adultos mais velhos com perda auditiva, em comparação com aqueles com audição normal, foi observada em todo o cérebro, bem como no lobo temporal direito, que abriga áreas cruciais para o processamento da linguagem falada (isto é, giros temporal superior, médio e inferior). Estas estruturas no lobo temporal são importantes não apenas para o processamento da linguagem falada, mas também para a memória semântica, integração sensorial e nos estádios iniciais do comprometimento cognitivo ou da doença de Alzheimer. Assim, é possível que perdas de volume cerebral em regiões responsáveis pelo processamento auditivo possam ter efeitos negativos em outros processos cognitivos dependentes dessas mesmas regiões e potencialmente predispor indivíduos a um risco aumentado de demência.^{2,3,15,19,23,28}

As teorias formuladas têm em comum que, o tratamento da presbiacusia parece prevenir ou eventualmente reduzir o risco de comprometimento cognitivo e demência. Assim, o uso de aparelhos auditivos poderá reduzir o esforço necessário para o processamento auditivo, tornando desnecessário o recrutamento das funções cognitivas para decodificar o sinal acústico degradado.²⁶

Mecanismos comuns

A presbiacusia e a demência podem também não ter uma ação unidirecional, i.e., uma não é a causa direta da outra, podendo existir por sua vez um mecanismo comum subjacente tanto à demência quanto à presbiacusia.²⁸

Por exemplo, a doença microvascular pode induzir lesão isquémica nas estruturas do ouvido interno, levando a um fluxo sanguíneo a nível coclear insuficiente, tal como a lesão cerebral vascular, que também pode contribuir para a diminuição da função cognitiva e até mesmo demência devido ao fraco suprimento sanguíneo do cérebro e à consequente distribuição

inadequada de oxigénio, glicose e outros nutrientes. Efetivamente, estudos anteriores verificaram que o fluxo sanguíneo na região coclear seria insuficiente em indivíduos com perda auditiva, tanto na situação aguda (por exemplo, na perda auditiva neurosensorial súbita, em que ocorre isquemia coclear e, subsequente reperfusão e formação de espécies reativas de oxigénio) quanto crónica (ou seja, presbiacusia). O suprimento normal sanguíneo para a cóclea é essencial para a função auditiva, porém em humanos o estudo desta região e inclusive do fluxo sanguíneo poderá ser difícil. Estudos com modelo animal são determinantes para medir o fluxo sanguíneo na região coclear e desta forma procurar compreender os mecanismos pelos quais a doença microvascular poderá contribuir para a presbiacusia. Fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes, têm impacto tanto na audição como na cognição, podendo ser um potencial mecanismo potenciador de ambas. ^{2,3,15,26}

Além disso, a atrofia cerebral observada tanto no envelhecimento como na presbiacusia pode sugerir que a manifestação concomitante se deve ao envelhecimento biológico que afeta o funcionamento global. ^{3,10,19}

Por fim, a apolipoproteína E (APOE) é um gene fortemente associado a condições neurodegenerativas. Existem relatos de que o alelo APOE-E4 predispõe a maior suscetibilidade à doença de Alzheimer, e também há relatos que associam à perda auditiva, no entanto, esses dados são inconsistentes. ^{15,18,26} Dois estudos investigaram a associação do alelo APOE-E4 com os limiares auditivos e apresentaram resultados contraditórios. O estudo Leiden 85-plus de *Kurniawan et al.* demonstraram que indivíduos homozigotos para APOE-E4 tinham maior aumento dos limiares auditivos (média de 56,1 dB nas frequências 1, 2 e 4 kHz) do que indivíduos com apenas um (média de 51,0 dB) ou zero (média de 48,9 dB) APOE-E4 alelos. Em contraste, *O'Grady et al.* demonstraram que o alelo E4 era menos provável de ser observado em participantes com perda auditiva neurosensorial do que na população em geral. ^{31,32}

Considerando esta teoria da causa comum, o défice cognitivo deve progredir independentemente da intervenção auditiva.

Sobrediagnóstico do défice cognitivo

Um outro possível mecanismo para a associação entre perda auditiva e declínio cognitivo é o sobrediagnóstico, no qual a audição degradada, e não a função cognitiva, afeta o desempenho em certos testes neuropsicológicos. Tendo em conta que nas avaliações neuropsicológicas as instruções dadas são verbais e como tal, dependem consideravelmente da audição, os indivíduos com perda auditiva podem obter menor cotação pela dificuldade em compreender as tarefas e não pela existência de défice cognitivo. Deste modo, os

instrumentos de avaliação da função cognitiva que são fortemente dependentes das instruções verbais não serão os mais adequados para a pessoa idosa com presbiacusia, no entanto, mesmo quando o modo de resposta de um parâmetro é não verbal, as instruções para as tarefas podem ser complexas ou difíceis de serem percebidas pela pessoa com perda auditiva. Mais uma vez, o uso de aparelhos auditivos, poderá tornar-se possível o desempenho preciso do teste neuropsicológico, e o risco de sobrediagnóstico ou diagnóstico incorreto pode ser reduzido. ^{15,26}

Em suma, diversos estudos têm demonstrado uma associação independente entre presbiacusia e declínio cognitivo.^{25,33-35} No entanto, como a maioria dos estudos são observacionais, é impossível provar a causalidade. Grandes esforços têm sido feitos para reduzir o viés e controlar os fatores confundidores, que podem ser responsáveis pela associação, mas é difícil eliminá-los completamente. Ensaio clínico randomizados que avaliam se o tratamento pode reduzir ou atrasar o início ou progressão do declínio cognitivo poderiam dar suporte a uma ligação causal entre presbiacusia e declínio cognitivo. ³

Presbiacusia e imagiologia cerebral

Estudos estruturais de ressonância magnética mostraram uma redução nos volumes de substância cinzenta e branca e afinamento cortical devido ao envelhecimento. *Hedman et al.* efetuaram a revisão de 56 estudos longitudinais de ressonância magnética de modo a observar as alterações no volume cerebral com o aumento da idade em adultos saudáveis. Os resultados revelaram perda anual do volume cerebral de 0,2% aos 35 anos, chegando a 0,5% aos 60 anos. Já acima dos 60 anos, esta perda do volume cerebral foi superior a 0,5%/ano. Especificamente, as regiões com maior perda de volume cerebral foram o hipocampo e córtex pré-frontal. As alterações das redes neuronais associadas a estas estruturas implicam défices nas funções cognitivas, como memória de reconhecimento verbal, memória episódica, capacidade de aprendizagem e associação, memória de trabalho e funções executivas e atenção seletiva. ⁵

Porém, poucos estudos investigaram o impacto da presbiacusia no sistema auditivo central e ainda mais importante, na plasticidade auditiva cortical. Como tal, estudos de neuroimagem são essenciais para permitir melhor conhecimento do funcionamento do sistema auditivo e da sua influência a nível cortical, tal como do possível benefício da reabilitação auditiva nestes processos.

Outros autores sugerem que pessoas idosas com perda auditiva apresentam alterações no córtex auditivo primário. Além de que, uma diminuição global do volume da substância cinzenta, bem como a diminuição da espessura cortical e aumento do líquido cefalorraquidiano, são características neuronais do envelhecimento geral. Assim, é

necessário clarificar se a privação auditiva causada pela presbiacusia exacerba a atrofia cerebral típica do envelhecimento e se isso tem consequências para a organização cortical. Estudos fornecem evidência de uma associação direta entre alterações na morfologia cerebral e presbiacusia, fornecendo duas teorias para estes mecanismos: i) existe uma relação causal direta entre perda auditiva e declínio no volume cerebral devido à privação auditiva; ou ii) o envelhecimento leva ao declínio fisiológico e simultâneo no sistema auditivo periférico e no sistema nervoso central (SNC).¹⁰

Presbiacusia e volume cerebral na ressonância magnética

Foi demonstrado num estudo com ressonância magnética que indivíduos com perda auditiva têm taxas aceleradas de atrofia cerebral total, bem como declínio de volume especificamente nos giros temporais direitos superior, médio e inferior, ao longo de um acompanhamento médio de 6,4 anos.²³ Anteriormente, outros estudos transversais em neuroimagem demonstraram que um maior comprometimento auditivo está associado a volume reduzido no lobo temporal e mais acentuado ao nível do córtex auditivo primário.^{36,37}

Presbiacusia e integridade da substância branca na ressonância magnética

O estudo do volume cerebral através de ressonância magnética analisa apenas as alterações macroscópicas. A estrutura do cérebro também pode ser avaliada num nível mais refinado por meio da integridade dos tratos da substância branca. É mais comumente medido com anisotropia fracionada obtida a partir de imagem de tensor de difusão (DTI) baseada em ressonância magnética. Deste modo, maior anisotropia fracionada indica maior difusão de água em linha com um trato e, portanto, preserva a integridade da substância branca. Por outro lado, uma anisotropia mais baixa indica difusão fora da linha com um trato e, portanto, menor integridade da substância branca. Foi demonstrado que uma anisotropia fracionada baixa é característica em indivíduos com défice cognitivo, nomeadamente na doença de Alzheimer.³

De forma similar, pacientes com perda auditiva apresentam diminuição da anisotropia fracionada no lemnisco lateral e colículo inferior quando comparados com indivíduos com audição normal.²³ Tais diferenças podem ser devidas à perda axonal e/ou desmielinização despoletada pela privação auditiva. No entanto, todos esses estudos preliminares incluíram amplas faixas etárias, limitando a extrapolação para presbiacusia.³

Presbiacusia e imagem funcional

A imagem funcional, como a ressonância magnética funcional (fRMN), revela quais partes do cérebro são metabolicamente ativas durante tarefas específicas. Efetivamente durante tarefas

auditivas, existem diversas áreas cerebrais que ficam ativas, porém, na sua maioria estão localizadas no lobo temporal, com grande ênfase no Giro de Heschl. Na presbiacusia tem sido descrito que partes do cérebro normalmente não envolvidas no processamento auditivo são ativadas. Tudo isto apoia a hipótese de que a compreensão da fala é mais exigente cognitivamente para a pessoa com presbiacusia, possivelmente deixando menos recursos cerebrais para discriminar o conteúdo da mensagem ou criar memórias auditivas. A utilização de redes neurais de outras regiões, como a frontal, poderá assim ser recrutada para compensar o sinal degradado e auxiliar a descodificar a mensagem auditiva, reduzindo os recursos disponíveis para a cognição, o que pode aumentar a predisposição para o déficit cognitivo.³

De salientar que além da fRMN, os potenciais relacionados com eventos também permitem observar a relação entre presbiacusia e déficit cognitivo, e concretamente estudar funcionalmente e com elevada resolução temporal esta associação.

Corretamente, estudos com eletroencefalografia (EEG) revelaram que quanto maior o grau de perda auditiva, mais lenta é a resposta cortical.³⁸

Coletivamente, estes achados sugerem que a presbiacusia resulta não apenas em alterações fisiopatológicas secundárias ao longo da via auditiva, mas também nas áreas do cérebro que não estão diretamente envolvidas no processamento de estímulos auditivos.

Estes resultados sugerem também que mudanças anátomo-funcionais associadas à perda auditiva podem ser uma possível causa para o aumento da incidência de declínio cognitivo e inclusive demência.

Conclusão

O envelhecimento resulta em alterações patológicas e fisiológicas nos sistemas auditivos periférico e central. Vários fatores genéticos, ambientais e de saúde aumentam o risco de presbiacusia.

Porém, ainda não é claro se a perda auditiva relacionada à idade é um possível biomarcador e fator de risco modificável para déficit cognitivo. Como tal, estudos adicionais são necessários para identificar os mecanismos subjacentes e determinar se o tratamento precoce da perda auditiva poderia mitigar o declínio cognitivo que tem sido descrito em indivíduos com presbiacusia.

Embora estudos transversais forneçam informações válidas sobre a correlação entre perda auditiva e déficit cognitivo, estes não permitem estabelecer uma relação de causa-efeito. Assim, são necessários mais estudos prospectivos, a fim de identificar mecanismos causais e protetores, tal como a relação entre estes. Deste modo, propõe-se a intervenção em múltiplas das causas identificadas em estudos anteriores e observar o seu impacto na cognição.

A presbiacusia e os distúrbios cognitivos estão entre os problemas de saúde mais importantes em indivíduos idosos, afetando substancialmente a sua qualidade de vida. Assim, esforços coordenados e interdisciplinares reunindo especialistas em audição e saúde mental para investigar e abordar a perda auditiva no contexto do envelhecimento cerebral e cognitivo são necessários com urgência, tendo em conta o impacto emocional, social e económico destas doenças.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Carlos Eva Miguéis e à Dra. Tatiana Carina Antunes Marques, pela total disponibilidade, dedicação e apoio ao longo destes meses de trabalho.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem o meu maior pilar. Pelo apoio incondicional ao longo de todo o percurso e pela motivação constante para alcançar os meus objetivos.

Aos meus amigos, em especial, pela força e motivação que me transmitem sempre.

Referências bibliográficas

1. Chadha S, Kamenov K, Cieza A. The world report on hearing, 2021. Bull World Health Organ. 2021;99(4):242-242A.
2. Chern A, Golub JS. Age-related Hearing Loss and Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2019;33(3):285–90.
3. Golub JS. Brain changes associated with age-related hearing loss. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;25(5):347–52.
4. Bowl MR, Dawson SJ. Age-Related Hearing Loss. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Aug 1;9(8).
5. Jayakody DMP, Friedland PL, Martins RN, Sohrabi HR. Impact of Aging on the Auditory System and Related Cognitive Functions: A Narrative Review. Front Neurosci. 2018 Mar 5;12(MAR):125.
6. Löhler J, Cebulla M, Shehata-Dieler W, Volkenstein S, Völter C, Erik Walther L. Hearing Impairment in Old Age: Detection, Treatment, and Associated Risks. Dtsch Arztebl Int. 2019 Apr 26;116(17):301.
7. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue QL, Harris TB, Purchase-Helzner E, et al. Hearing Loss and Cognitive Decline Among Older Adults. JAMA Intern Med. 2013 Feb 2;173(4):293–9.
8. Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Audiometric age-related hearing loss and cognition in the hispanic community health study. Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2020;75(3):552–60.
9. Su P, Hsu CC, Lin HC, Huang WS, Yang TL, Hsu WT, et al. Age-related hearing loss and dementia: a 10-year national population-based study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2017;274(5):2327–34.
10. Slade K, Plack CJ, Nuttall HE. The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function. Trends Neurosci. 2020 Oct 1;43(10):810–21.
11. Choi JY, Lee S, Lee W. The Impact of Hearing Loss on Clinical Dementia and Preclinical Cognitive Impairment in Later Life. Journal of Alzheimer's Disease. 2021;81(3):963–72.
12. Loughrey DG. Is age-related hearing loss a potentially modifiable risk factor for dementia? 2022;
13. Zheng M, Yan J, Hao W, Ren Y, Zhou M, Wang Y, et al. Worsening hearing was associated with higher β -amyloid and tau burden in age-related hearing loss. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1):10493.
14. Courtney RJ. Robert Jackson Courtney, MD Mark E. Pennesi, MD, PhD. 2014;129(6):802–4.

15. Ray M, Dening T, Crosbie B. Dementia and hearing loss: A narrative review. *Maturitas*. 2019;128:64–9.
16. Dong SH, Park JM, Kwon OE, Kim SH, Yeo SG. The relationship between age-related hearing loss and cognitive disorder. *Orl*. 2019;81(5–6):265–73.
17. Lin FR, Albert M. Editorial : HHearing loss and dementia - Who is listening? *Aging Ment Health*. 2014;18(6):671–3.
18. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment - A risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):166–75.
19. Panza F, Lozupone M, Sardone R, Battista P, Piccininni M, Dibello V, et al. Sensorial frailty: age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later life. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:1–17.
20. Walton JP, Frisina RD, O’neill WE. Age-Related Alteration in Processing of Temporal Sound Features in the Auditory Midbrain of the CBA Mouse. 1998;
21. Lin FR, Metter ; E Jeffrey, O’Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing Loss and Incident Dementia. Vol. 68, *Arch Neurol*. 2011.
22. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):703.
23. Fortunato S, Forli F, Guglielmi V, De Corso E, Paludetti G, Berrettini S, et al. A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2016 Jun 1;36(3):155.
24. Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. Relationship of Hearing loss and Dementia: a Prospective, Population-based Study. *Otol Neurotol*. 2014;35(5):775.
25. Nadhimi Y, Llano DA. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. *Hear Res*. 2021;402(xxxx):108038.
26. Uchida Y, Sugiura S, Nishita Y, Saji N, Sone M, Ueda H. Age-related hearing loss and cognitive decline — The potential mechanisms linking the two. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Feb 1;46(1):1–9.
27. Thomson RS, Auduong P, Miller AT, Gurgel RK. Hearing loss as a risk factor for dementia: A systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(2):69–79.
28. Ralli M, Gilardi A, Di Stadio A, Severini C, Salzano FA, Greco A, et al. Hearing loss and Alzheimer’s disease: A review. *International Tinnitus Journal*. 2019;23(2):79–85.
29. Golub JS, Sharma RK, Rippon BQ, Brickman AM, Luchsinger JA. The Association Between Early Age-Related Hearing Loss and Brain β -Amyloid. *Laryngoscope*. 2021;131(3):633–8.

30. Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, Doshi J, Metter EJ, et al. Association of Hearing Impairment with Brain Volume Changes in Older Adults. *Neuroimage*. 2014;90:84–92.
31. Kurniawan C, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Gussekloo J, de Laat J, van Exel E. Gene dose of apolipoprotein E and age-related hearing loss. *Neurobiol Aging*. 2012 Sep 1;33(9):2230.e7-2230.e12.
32. Mener DJ, Betz J, Yaffe K, Harris TB, Helzner EP, Satterfield S, et al. Apolipoprotein E Allele and Hearing Thresholds in Older Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016 Feb 1;31(1):34.
33. Patel R, McKinnon BJ. Hearing Loss in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(2):163–74.
34. Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Juiz JM. Frailty Syndrome and Oxidative Stress as Possible Links Between Age-Related Hearing Loss and Alzheimer’s Disease. *Front Neurosci*. 2021 Jan 18;15.
35. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb 1;144(2):115.
36. Peelle JE, Troiani V, Grossman M, Wingfield A. Hearing loss in older adults affects neural systems supporting speech comprehension. *Journal of Neuroscience*. 2011 Aug 31;31(35):12638–43.
37. Eckert MA, Cute SL, Vaden KI, Kuchinsky SE, Dubno JR. Auditory cortex signs of age-related hearing loss. *JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2012 Oct;13(5):703–13.
38. Shen Y, Ye B, Chen P, Wang Q, Fan C, Shu Y, et al. Cognitive decline, dementia, Alzheimer’s disease and presbycusis: Examination of the possible molecular mechanism. *Front Neurosci*. 2018;12(JUN):1–14.