



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Presbiacusia: fator de risco para o declínio cognitivo?

Vera Pinto Basto Alves Barata

MAIO'2019



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Presbiacusia: fator de risco para o declínio cognitivo?

Vera Pinto Basto Alves Barata

Orientado por:

Dr. Marco Alveirinho Simão

MAIO'2019

Resumo

Tanto a presbiacusia como a demência são entidades clínicas associadas ao envelhecimento, altamente prevalentes nos países desenvolvidos, onde o envelhecimento populacional é um motivo de preocupação cada vez maior.

Nos últimos anos, tem surgido cada vez mais evidência da existência de uma associação entre presbiacusia e declínio cognitivo. Embora o mecanismo de associação entre ambos se mantenha pouco claro, inúmeros estudos epidemiológicos evidenciam a presbiacusia como fator de risco modificável para o declínio cognitivo.

Esta recente descoberta poderá levar ao desenvolvimento de uma nova abordagem na prevenção da demência. Se realmente se comprovar uma relação de causalidade entre presbiacusia e declínio cognitivo, então a intervenção auditiva com aparelhos auditivos ou implantes cocleares, aplicada precocemente no curso da perda auditiva, poderá atenuar o declínio cognitivo e atrasar o desenvolvimento da demência.

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura mais recente acerca dos potenciais mecanismos de associação entre declínio auditivo e cognitivo e acerca do impacto da intervenção auditiva na história natural da demência.

Palavras-chave: presbiacusia; declínio cognitivo; demência

Abstract

Both presbycusis and dementia are age-related clinical entities that are highly prevalent in developed countries, where population aging is a growing concern.

Recently, there has been increasing evidence of an association between presbycusis and cognitive decline. Although the mechanism of association between the two remains unclear, numerous epidemiological studies have evidenced presbycusis as a modifiable risk factor for cognitive decline.

This recent discovery may lead to the development of a new approach to the prevention of dementia. If a causal relationship between presbycusis and cognitive decline is proven, then hearing intervention with hearing aids or cochlear implants, applied early in the course of hearing loss, may attenuate cognitive decline and delay the development of dementia.

The aim of this essay is to present a review of the most recent literature on the potential mechanisms of association between auditory and cognitive decline and the impact of auditory intervention on the natural history of dementia.

Keywords: presbycusis; age-related hearing loss; cognitive decline; dementia

This final work expresses the author opinion and not FML's.

Índice

Introdução.....	6
Considerações iniciais	7
• Presbiacusia	7
• Comprometimento cognitivo	9
Evidência de associação entre presbiacusia e comprometimento cognitivo	11
Os potenciais mecanismos de associação entre presbiacusia e declínio cognitivo...	13
• Hipótese da carga cognitiva	13
• Hipótese da cascata	14
• Hipótese do sobrediagnóstico	16
• Hipótese do precursor	17
• Hipótese da causa comum	18
• Mecanismos múltiplos	18
O impacto da intervenção auditiva no declínio cognitivo	19
• Com base nos potenciais mecanismos	19
• Com base na evidência científica	20
• Aparelhos auditivos	20
• Implantes cocleares.....	22
Conclusão	24
Agradecimentos.....	26
Bibliografia.....	27

Introdução

Tanto a presbiacusia como a demência são entidades clínicas associadas ao envelhecimento, altamente prevalentes entre os idosos, ambas com um impacto considerável na qualidade de vida. Com o envelhecimento populacional a aumentar nos países desenvolvidos, como Portugal, a crescente prevalência de doenças como a presbiacusia e a demência surge como um motivo de preocupação cada vez maior.

Inúmeros estudos recentes, incluindo revisões sistemáticas e meta-análises, demonstraram uma associação ente presbiacusia e um risco aumentado de declínio cognitivo e demência¹⁻⁵.

Esta associação é preocupante, uma vez que a presbiacusia é uma das condições mais subdiagnosticadas e subtratadas entre os idosos: menos de 25% dos idosos com mais de 80 anos usa regularmente um aparelho auditivo⁶.

Contudo, antes de fazer recomendações definitivas sobre a importância de tratar a presbiacusia, falta demonstrar efetivamente a existência de uma relação de causalidade entre presbiacusia e demência.

Neste sentido, um número crescente de estudos surgiu com o objetivo de investigar se o tratamento da disfunção auditiva conduzia à melhoria dos défices cognitivos e à diminuição do risco de demência. No entanto, até agora, não existem estudos que demonstrem a utilidade do uso de um aparelho auditivo ou implante coclear na mudança da história natural da demência. Assim, o impacto direto da intervenção auditiva no declínio cognitivo em idosos com presbiacusia mantém-se por ser demonstrado clinicamente.

O objetivo deste trabalho de revisão é reunir os resultados dos estudos mais recentes presentes na literatura acerca dos potenciais mecanismos, causais ou não causais, de associação entre declínio auditivo e cognitivo e acerca do impacto da intervenção auditiva na história natural da demência.

Considerações iniciais

- **Presbiacusia**

A presbiacusia pode definir-se como uma perda auditiva lentamente progressiva, bilateral e simétrica, associada ao envelhecimento, afetando usualmente indivíduos com mais de 65 anos de idade⁷.

Quando falamos de perda auditiva, devemos ter em conta que esta pode ser de três tipos: condutiva, neurossensorial ou mista. A perda auditiva condutiva caracteriza-se pela incapacidade de transmitir mecanicamente as vibrações sonoras do ambiente para o ouvido interno, sendo causada por doenças do ouvido externo ou médio. A perda auditiva neurossensorial, por sua vez, caracteriza-se pela incapacidade de traduzir a informação sonora em sinais neuronais, sendo causada por doenças do ouvido interno ou do nervo vestibulococlear.

A presbiacusia é uma perda auditiva do tipo neurossensorial, na qual tanto as células ciliadas da cóclea como também, em menor grau, as células do gânglio espiral do nervo vestibulococlear podem ser afetadas. Contudo, embora na fase inicial a disfunção auditiva periférica (coclear e do nervo vestibulococlear) seja a alteração patológica fundamental da presbiacusia, o compromisso das vias auditivas centrais vai-se tornando cada vez mais importante na presbiacusia tardia⁸.

Assim, a fisiopatologia da presbiacusia envolve tanto alterações patológicas na via auditiva periférica, incluindo a degeneração da estria vascular e a perda de células ciliadas ao nível da cóclea e ainda a perda de células do gânglio espiral, como também, em menor grau, alterações na via auditiva central, incluindo a redução dos neurônios do núcleo coclear e alterações na libertação de neurotransmissores⁹.

Relativamente à sua etiologia, esta pode ser considerada uma doença multifactorial, com factores etiológicos tanto ambientais como genéticos, apresentando como factores de risco conhecidos: exposição ao ruído, exposição a fármacos ototóxicos, infeções, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, doença vascular, história familiar, entre outros¹⁰.

No que diz respeito à sua prevalência, é a terceira condição crónica mais comum entre os idosos¹¹ sendo que aproximadamente 70% dos indivíduos com mais de 70 anos experienciam presbiacusia, aumentando para mais de 80% naqueles com mais de 80 anos¹².

Clinicamente, caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade auditiva (particularmente para altas frequências), diminuição da capacidade de compreensão da fala em ambientes ruidosos, atraso no processamento central de informações acústicas e dificuldade na localização das fontes sonoras⁹.

Neste sentido, a perda auditiva severa afeta o estado psicossocial do doente: pacientes com presbiacusia são mais susceptíveis a sofrer de isolamento social, depressão e perda de autoconfiança¹³.

Adicionalmente, a presbiacusia pode acelerar processos neurodegenerativos: correlaciona-se com a perda de volume tecidual no córtex auditivo¹⁴, no lobo temporal e no cérebro em geral¹⁵, e associa-se à reorganização funcional das redes auditivas corticais¹⁶.

Quanto ao tratamento, não existe uma cura propriamente dita, mas existem tratamentos eficazes na melhoria da qualidade de vida dos doentes. A maioria dos doentes com presbiacusia beneficiará do uso de um aparelho auditivo¹⁷, dispositivo eletroacústico que atua através da amplificação das ondas sonoras.

Nos casos em que a perda auditiva é refratária aos aparelhos auditivos, está indicado o implante coclear, que constitui um conjunto de elétrodos que é colocado no interior do ouvido interno e que estimula os neurónios cocleares diretamente por estimulação eléctrica, contornando assim a cóclea danificada. A maioria dos doentes idosos submetidos ao implante coclear alcança uma melhoria funcional significativa, semelhante à observada em doentes mais jovens¹⁸.

- **Comprometimento cognitivo**

Quando falamos de comprometimento cognitivo, falamos genericamente de uma ampla variedade de condições associadas a défices em funções cognitivas como o raciocínio e a memória, abrangendo desde um comprometimento cognitivo leve até uma demência grave.

O termo “demência” designa um síndrome de declínio cognitivo e/ou comportamental crónico e progressivo, sendo diagnosticável quando se torna grave o suficiente para comprometer o funcionamento social e/ou ocupacional do indivíduo.

Já o comprometimento cognitivo leve designa um estado intermédio entre a cognição normal e a demência, com capacidades funcionais essencialmente preservadas. Existe evidência crescente de que algumas formas de comprometimento cognitivo leve surgem como manifestação precoce de demência¹⁹.

A demência pode ser causada por diversas doenças, sendo a causa mais comum a Doença de Alzheimer, e a segunda causa mais comum a demência vascular.

Quanto à Doença de Alzheimer, ainda não se sabe exatamente o que provoca ou como se desenvolve esta doença, no entanto, sabe-se que está associada a alterações específicas no cérebro, incluindo a formação de depósitos (placas) de proteína beta-amiloide, a perda de neurónios em partes importantes do cérebro (nomeadamente nos lobos temporais e no hipocampo) e a formação de massas desorganizadas de fibras proteicas dentro das células cerebrais conhecidas como emaranhados neurofibrilares. Défices na memória e nas funções executivas desenvolvem-se tipicamente mais cedo no curso da doença, enquanto que défices na linguagem e na cognição social ocorrem mais tarde²⁰.

Quanto à demência vascular, esta ocorre associada a danos cerebrais provocados pela redução do fluxo sanguíneo ao nível dos vasos cerebrais, devido à presença de coágulos ou placas de ateroma no seu interior. Esta forma de demência é mais comum entre pessoas com antecedentes pessoais ou factores de risco para acidentes vasculares cerebrais ou acidentes isquémicos transitórios, nomeadamente hipertensão arterial ou diabetes de longa duração²⁰.

Existem também casos de demência mista, principalmente em pessoas com idade mais avançada (80 anos ou mais), que desenvolvem mais do que uma causa de demência em simultâneo, geralmente Doença de Alzheimer e demência vascular.

A prevalência da demência aumenta com a idade: excede os 10% acima dos 65 anos, aumentando para 25-30% acima dos 85. É ainda interessante notar que mais de 90% dos pacientes com demência têm problemas auditivos²¹.

Foram identificados como fatores de risco para a demência: a idade, a história familiar, a hipertensão arterial, o tabagismo, a diabetes e a integração social, entre outros²⁰. A perda auditiva, por sua vez, foi posicionada como o maior fator de risco potencialmente modificável para a demência, segundo o novo modelo de risco de demência publicado na Lancet em 2017²².

Relativamente a esta associação com a perda auditiva, atualmente sabe-se que as redes neuronais cerebrais afetadas pelas doenças neurodegenerativas sobrepõem-se às conexões temporais, parietais, frontais e subcorticais envolvidas na cognição auditiva, sendo que, embora a disfunção auditiva raramente seja a característica de apresentação da doença, o envolvimento histopatológico do córtex auditivo tem sido descrito nas principais demências²³.

Evidência de associação entre presbiacusia e comprometimento cognitivo

Os primeiros estudos a explorar a associação entre presbiacusia e demência surgiram por volta de 1980. Num dos primeiros estudos sobre esta tema, que usou um design de caso-controlo, descobriu-se que indivíduos com Doença de Alzheimer apresentavam o dobro do risco de desenvolver perda auditiva, definida por uma perda média de tom puro de pelo menos 30 dB²⁴.

Nos últimos 5 anos, surgiu um interesse renovado pelo estudo desta associação, provavelmente devido à possibilidade de obtenção de dados neurofisiológicos com Eletroencefalograma, Ressonância Magnética, Ressonância Magnética Funcional, investigações genéticas e estudos demográficos; à dificuldade em encontrar tratamentos farmacológicos eficazes para o declínio cognitivo/demência; e ao desenvolvimento de métodos de reabilitação auditiva cada vez mais evoluídos. Neste sentido, só recentemente é que surgiram estudos prospetivos com metodologia rigorosa acerca este assunto²¹.

Em 2011, Lin et al., utilizando o estudo *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, descobriram que a perda auditiva estava associada a um aumento no risco de desenvolver demência, e que esta relação era dose-dependente. Ao longo de um período de tempo médio de 12 anos, o risco de demência aumentou 1,3 vezes por cada 10 dB de perda auditiva. Comparativamente aos indivíduos com função auditiva preservada, o risco de demência foi 1,9 vezes superior entre aqueles com perda auditiva leve, 3,0 vezes superior para aqueles com perda auditiva moderada e quase 5 vezes superior para aqueles com perda auditiva severa²⁵.

Noutros estudos longitudinais acerca desta associação entre presbiacusia e demência foram obtidos resultados semelhantes²⁶⁻²⁸, inclusivamente em populações multirraciais^{29,30}.

Adicionalmente, outros estudos observaram associações entre presbiacusia e comprometimento cognitivo (isto é, sem atender especificamente aos critérios para Doença de Alzheimer e outras demências)³¹, incluindo estudos transversais^{32,33} e longitudinais³⁴⁻³⁶.

É ainda importante referir que esta associação se manteve quando se utilizou testes cognitivos não auditivos para estudar a função cognitiva, tornando-se assim reduzida a possibilidade de viés no que diz respeito a classificar erroneamente pacientes como tendo comprometimento cognitivo simplesmente por não ouvirem as instruções corretamente³⁵.

Em suma, a consistência entre os resultados demonstrados nestes múltiplos estudos sugere uma associação bastante robusta entre presbiacusia e comprometimento cognitivo.

Os potenciais mecanismos de associação entre presbiacusia e declínio cognitivo

Como é que a presbiacusia se relaciona com o declínio cognitivo? Será a presbiacusia efetivamente um factor de risco para o declínio cognitivo ou existirá algum outro processo fisiopatológico responsável por causar tanto o declínio auditivo como o declínio cognitivo?

Apesar de existir uma associação consistente entre perda auditiva e declínio cognitivo, como já vimos anteriormente, o mecanismo de associação entre estas duas entidades clínicas mantém-se por esclarecer. Enquanto alguns mecanismos sugerem uma relação de causalidade, outros sugerem a existência de processos fisiopatológicos comuns que afetam tanto a audição como a cognição.

Posto isto, no caso de a presbiacusia contribuir como fator de risco para declínio cognitivo, podemos considerar dois mecanismos possíveis: a hipótese da carga cognitiva e a hipótese da cascata.

- **Hipótese da carga cognitiva**

A teoria da carga cognitiva surgiu inicialmente no contexto da psicologia educacional, no qual se definiu o conceito de carga cognitiva como o esforço cognitivo exigido sobre a memória de trabalho para executar uma tarefa. Segundo esta teoria, todo o processamento consciente de informação ocorre na memória de trabalho, cuja capacidade é limitada, pelo que, se esses limites forem ultrapassados, o desempenho cognitivo será inferior ao expectável³⁷.

No contexto da presbiacusia, a hipótese da carga cognitiva sugere que a perda auditiva, ao produzir sinais auditivos degradados, exigirá um esforço auditivo constante, ou seja, um exercício permanente de concentração e atenção de modo a compreender a fala. Assim, será necessário alocar mais recursos cognitivos ao processamento auditivo, com conseqüente desvio de recursos cognitivos de outros processos, o que resultará num depleção da reserva cognitiva e, conseqüentemente,

num declínio cognitivo³⁸.

Contudo, para considerar esta hipótese como válida, é essencial a existência de evidência científica que demonstre que a perda auditiva aumenta efetivamente o esforço auditivo durante a percepção da fala.

Em 2017, Ohlenforst et al. realizaram uma revisão sistemática sobre o efeito do déficit auditivo e do uso dos aparelhos auditivos no esforço auditivo. Nesta revisão incluíram 41 artigos, cujos métodos de avaliação do esforço auditivo foram categorizados em métodos de avaliação subjetiva, comportamental e fisiológica. Os autores só identificaram evidência científica nos resultados dados pelos métodos de avaliação fisiológica, isto é, a partir das respostas medidas por electroencefalograma aos estímulos acústicos, que indicaram que os indivíduos com déficit auditivo apresentavam um maior esforço auditivo do que os indivíduos com audição normal, sugerindo que o déficit auditivo aumenta o esforço auditivo durante a percepção da fala. De resto, não houve nenhum resultado consistente entre estudos que indicasse que o uso do aparelho auditivo diminui o esforço auditivo. Face à grande variabilidade entre os estudos incluídos nesta revisão, os autores concluíram que os estudos publicados acerca do esforço auditivo carecem de consistência, têm poder estatístico insuficiente e existe falta de padronização entre eles³⁹.

- **Hipótese da cascata**

A hipótese da cascata sugere que a perda auditiva periférica, através da redução da estimulação sensorial auditiva, afeta a estrutura cerebral direta ou indiretamente³⁸.

Sabemos que a plasticidade adaptativa é uma propriedade fundamental do cérebro, propriedade esta que permite ao cérebro reorganizar-se em resposta aos estímulos ambientais, tanto no sentido positivo, com ganho de funções, como no sentido negativo, com perda de funções.

Assim, esta plasticidade cerebral poderá implicar que, se o indivíduo não continuar a exercitar as suas capacidades de audição e processamento auditivo com o mesmo grau de intensidade, possa vir a perdê-las.

Neste sentido, a deterioração da função auditiva periférica em idosos com presbiacusia poderá causar uma atrofia das regiões cerebrais associadas ao processamento auditivo, provocando o declínio das suas funções cognitivas.

A apoiar esta hipótese, existem múltiplos estudos científicos que demonstraram que a presbiacusia está associada a um menor volume cerebral e que a perda auditiva causa taxas aceleradas de atrofia cerebral^{14,15,40,41}.

Em 2011, Peelle et al., com o objetivo de estudar os efeitos das capacidades auditivas nos processos neuronais relativos ao processamento da linguagem, realizaram dois estudos. Num primeiro momento, utilizando a Ressonância Magnética Funcional, descobriram que as diferenças individuais nas capacidades auditivas previam o grau de recrutamento neuronal guiado pela linguagem ao nível das circunvoluções temporais superiores bilaterais (incluindo o córtex auditivo primário), tálamo e tronco cerebral: doentes com pior acuidade auditiva revelaram menos ativação destas regiões. Num segundo momento, utilizando a morfometria baseada em *voxel*, demonstraram que havia uma relação linear significativa entre a capacidade auditiva e o volume de substância cinzenta no córtex auditivo primário. Com base nestes resultados, os autores sugeriram que o declínio da acuidade auditiva periférica poderá ter um papel causal na redução da atividade neuronal e na perda do volume de substância cinzenta ao nível córtex auditivo primário, e que, nesta perspetiva, o cérebro funcionará como uma estrutura de alocação de recursos na qual as diferenças individuais nas capacidades sensoriais ajudam a definir o grau de recrutamento das regiões cerebrais¹⁴.

Outra via pela qual a presbiacusia poderá causar comprometimento cognitivo relaciona-se com o facto de que a perda auditiva, ao limitar a comunicação verbal, pode limitar gravemente a integração social, levando ao isolamento social. Sendo o isolamento social um fator de risco para pior desempenho cognitivo e cognição depressiva⁴², então é possível que a depressão e o isolamento social ajam como mediadores desta associação entre perda auditiva e comprometimento cognitivo.

A propósito do impacto do isolamento social na função cognitiva, estudos demonstraram que manter relações sociais fortes pode ajudar a prevenir o declínio cognitivo e atrasar o aparecimento da demência^{43,44}.

Em 2018, Hsiao et al. conduziram um estudo no qual, usando modelos animais de Doença de Alzheimer, avaliaram o impacto das interações sociais na progressão do declínio cognitivo⁴³. Concluíram que o isolamento social agrava o comprometimento

cognitivo e que a interação social atrasa a instalação de défices de memória relacionados com a Doença de Alzheimer.

Em suma, a hipótese da cascata considera que a presbiacusia dá início a uma cascata de eventos que conduz ao declínio cognitivo, podendo afetar a estrutura cerebral por via direta, através da redução da estimulação neuronal e consequente atrofia cerebral, ou por via indireta, por intermédio do isolamento social e da depressão.

Por outro lado, no caso de a presbiacusia não contribuir como fator de risco para o declínio cognitivo, podemos considerar três hipóteses explicativas da associação entre estas duas entidades clínicas: a hipótese do sobrediagnóstico, a hipótese do precursor e a hipótese da causa comum.

- **Hipótese do sobrediagnóstico**

A hipótese do sobrediagnóstico admite que o défice auditivo prejudica o desempenho ao nível dos testes neuropsicológicos que procuram avaliar a função cognitiva³⁸.

O facto de as instruções ou as tarefas exigidas nas avaliações cognitivas dependerem de forma significativa da audição é determinante no prejuízo do desempenho de indivíduos com défices auditivos. Mesmo quando a modalidade de resposta de uma avaliação é não-verbal, as instruções relativas às tarefas a realizar podem ser difíceis de compreender por quem apresente défices auditivos e, como tal, nestes casos, os resultados também poderão ser enviesados.

A apoiar esta hipótese, existe cada vez mais evidência científica que demonstra que a perda auditiva pode levar a sobrestimar o comprometimento cognitivo^{45,46}.

Em 2016, Jorgensen et al. publicaram um estudo no qual, utilizando uma amostra de jovens cognitivamente saudáveis, procuraram estudar a repercussão da perda auditiva simulada ao nível do desempenho no *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Os resultados encontrados demonstraram que o desempenho cognitivo foi significativamente afetado por esta simulação de diminuição da acuidade auditiva, o que sugeriu que a audição por si só poderá afetar e até enviesar o diagnóstico de

demência⁴⁶.

Admite-se, portanto, que indivíduos com défice auditivo poderão encontrar-se particularmente susceptíveis quer ao sobrediagnóstico de demência, quer ao seu diagnóstico erróneo perante uma função cognitiva normal. Por conseguinte, é importante que na avaliação cognitiva de indivíduos com défices auditivos não sejam utilizados testes cognitivos direcionados às capacidades verbais, de modo a evitar o enviesamento dos resultados.

- **Hipótese do precursor**

A hipótese do precursor considera que uma perda auditiva que se manifeste como disfunção auditiva central pode surgir como precursora da Doença de Alzheimer no período pré-sintomático da doença³⁸.

Neste sentido, é possível que frequentemente se classifique erroneamente esta perda auditiva central precursora da Doença de Alzheimer, que é no fundo um sintoma precoce da doença, como presbiacusia, criando um viés na associação da presbiacusia como fator de risco para a demência.

Em 2018, Swords et al. publicaram uma revisão sistemática acerca deste assunto, na qual sugeriram que os défices auditivos na Doença de Alzheimer não estão diretamente relacionados com as alterações de plasticidade mal adaptativa derivadas da perda auditiva periférica, visto que os doentes com comprometimento cognitivo e Doença de Alzheimer demonstravam desempenhos fracos nos testes de escuta dicótica (usados no diagnóstico de disfunção auditiva central) em oposição a desempenhos normais ou quase normais na audiometria tonal (usada no diagnóstico de disfunção auditiva periférica, como a presbiacusia)⁴⁷.

Posto isto, recomenda-se o rastreio de disfunção auditiva central com testes de escuta dicótica em populações de risco com queixas de perda auditiva, como um meio eficaz e económico de identificar sintomas precursores da Doença de Alzheimer^{47,48}.

- **Hipótese da causa comum**

A hipótese da causa comum considera que existe um fator comum associado ao envelhecimento responsável pela deterioração tanto das funções cognitivas como das não cognitivas. Segundo esta teoria, a perda auditiva e o declínio cognitivo são processos que decorrem paralelamente, progredindo em simultâneo, como manifestações de um processo neurodegenerativo comum ao nível do cérebro envelhecido, não havendo relação de causalidade entre ambos³⁸.

Tanto a presbiacusia como a demência são doenças multifatoriais, e alguns dos seus fatores de risco coexistem, sendo que alguns dos seus potenciais fatores etiológicos comuns são: a insuficiência microvascular, a susceptibilidade genética e o stress oxidativo³⁸.

Relativamente à insuficiência microvascular, sabe-se que fatores de risco cardiovascular, como a aterosclerose, o tabagismo e a diabetes, afetam tanto a audição como a cognição^{22,49-56}, além de que a doença cardiovascular e a doença cerebrovascular são fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de demência^{22,57}, pelo que poderá ser este o processo fisiopatológico comum.

Relativamente à susceptibilidade genética, sabe-se que o gene apolipoproteína E épsilon 4 é um gene alelo que predispõe uma susceptibilidade à Doença de Alzheimer. Embora haja relatos de que este alelo APOE e4 também possa estar associado à perda auditiva, os dados existentes são pouco consistentes⁵⁸⁻⁶⁰.

- **Mecanismos múltiplos**

Também é possível que todos estes mecanismos propostos anteriormente não sejam mutuamente exclusivos, e que múltiplos mecanismos se apliquem simultaneamente ao mesmo indivíduo.

O impacto da intervenção auditiva no declínio cognitivo

Poderá o tratamento da presbiacusia com aparelhos auditivos ou implantes cocleares prevenir ou atrasar o declínio cognitivo e o desenvolvimento de demência?

- **Com base nos potenciais mecanismos**

Se tivermos em conta os potenciais mecanismos de associação entre presbiacusia e declínio cognitivo apresentados anteriormente, podemos inferir que:

- a) Se considerarmos a hipótese da carga cognitiva como válida, então o uso do aparelho auditivo/implante coclear reduzirá o esforço auditivo e, portanto, não será necessário mobilizar tanto esforço cognitivo para o processamento auditivo em detrimento de outras tarefas cognitivas, sendo possível reter os recursos cognitivos e abrandar o declínio cognitivo.
- b) Se considerarmos a hipótese da cascata como válida, então o uso do aparelho auditivo/implante coclear promoverá um melhor desempenho cognitivo: por via direta, através da manutenção do estímulo sensorial, pelo que não haverá progressão de alterações cerebrais estruturais associadas à falta de estimulação auditiva; e/ou por via indireta, através da melhoria das capacidades de comunicação com consequente reforço das interações sociais, evitando o isolamento social e prevenindo assim o declínio cognitivo atribuído a esta componente social.
- c) Se considerarmos a hipótese do sobrediagnóstico como válida, então o uso do aparelho auditivo/implante coclear não influenciará o curso do declínio cognitivo. Contudo, reduzirá o risco de sobrediagnóstico e de diagnóstico erróneo associado ao défice auditivo, tornando-se possível avaliar com mais rigor a função cognitiva de indivíduos com défice auditivo.
- d) Se considerarmos a hipótese do precursor como válida, então a perda auditiva surge como sintoma precoce da Doença de Alzheimer e não como fator de risco, logo o uso do aparelho auditivo/implante coclear não influenciará a história natural da doença.
- e) Se considerarmos a hipótese da causa comum como válida, então o uso do aparelho auditivo/implante coclear não terá influência no curso do declínio cognitivo, sendo que

este continuará a progredir independentemente da intervenção auditiva.

Em suma, nos dois primeiros cenários, que consideram a presbiacusia como fator de risco para o declínio cognitivo, a intervenção auditiva poderá reduzir o risco de comprometimento cognitivo e de demência. Pelo contrário, em qualquer um dos três últimos cenários, nos quais a presbiacusia não age como fator de risco para a demência, a intervenção auditiva não afetará a história natural do declínio cognitivo.

Já no caso de existirem múltiplos mecanismos a contribuir para esta associação, então a demonstração dos benefícios cognitivos do tratamento da presbiacusia poderá ser dificultada pela heterogeneidade fisiopatológica existente.

- **Com base na evidência científica**

- **Aparelhos auditivos**

Em primeiro lugar, é importante notar a baixa percentagem de uso de aparelhos auditivos: estudos realizados em países ocidentais sugerem que apenas 10% a 20% dos adultos com perda auditiva significativa usam um aparelho auditivo^{8,61}. Além disso, entre 25% e 40% dos adultos que possuem aparelhos auditivos subutilizam ou descontinuam o seu uso.

Algumas explicações possíveis para esta fraca adesão aos aparelhos auditivos são: a baixa qualidade do som amplificado, o seu custo, o desconforto associado, preocupações estéticas, ou até a desvalorização da presbiacusia e da importância do seu tratamento por parte da sociedade em geral incluindo profissionais de saúde. Adicionalmente, o próprio declínio cognitivo, ao reduzir a participação social e aumentar o isolamento e a depressão, poderá reduzir o interesse dos idosos pela reabilitação auditiva, criando-se assim um ciclo vicioso.

Tendo isto em conta, é imperativo investigar qual o impacto da intervenção auditiva na demência, uma vez que, se efetivamente se provar a existência de um impacto significativo, então deverá instituir-se medidas de saúde pública que promovam o diagnóstico precoce e o tratamento precoce da presbiacusia.

Neste sentido, foram conduzidos vários ensaios clínicos com o objetivo de estudar o impacto dos aparelhos auditivos na função cognitiva dos idosos com presbiacusia.

Em 1990, Mulrow et al. conduziram um ensaio clínico durante um período de 4 meses, no qual acompanharam 188 indivíduos com perda auditiva que foram designados de forma aleatória para entrar numa lista de espera ou para usar um aparelho auditivo. Comparativamente com o grupo que ficou em lista de espera, o grupo que recebeu os aparelhos auditivos revelou uma melhoria reduzida mas significativa no desempenho cognitivo obtido no *Short Portable Mental Status Questionnaire*⁶².

Contudo, tanto os resultados deste estudo como os de tantos outros realizados com amostras reduzidas, apresentam um significado estatístico limitado inerente ao tamanho da amostra, pelo que surgiu a necessidade de realizar estudos em larga escala com vista a comprovar a validade científica desta suposição.

Em 2015, Dawes et al. publicaram um estudo transversal em larga escala, cujo objetivo era examinar se o uso de aparelhos auditivos se associava a um melhor desempenho cognitivo e se essa relação era mediada através da redução do isolamento social/depressão. Através de uma modelação de equações estruturais, foram analisadas as associações entre desempenho cognitivo, perda auditiva, uso de aparelhos auditivos, isolamento social e depressão, usando os dados de 164 770 adultos entre os 40 e os 69 anos presentes no UK Biobank. Os resultados demonstraram que o uso de aparelhos auditivos foi associado a um melhor desempenho cognitivo, independentemente do seu efeito benéfico no isolamento social e na depressão. Posto isto, os autores sugeriram que é pouco provável que os efeitos positivos dos aparelhos auditivos na cognição estejam relacionados com a redução dos efeitos adversos da perda auditiva no isolamento social e na depressão. Além disso, a perda auditiva manteve-se associada a um efeito prejudicial significativo na cognição com ou sem o uso de aparelhos auditivos, o que sugere que este efeito é apenas parcialmente corrigível pelo uso de aparelhos auditivos. Adicionalmente, o isolamento social foi associado tanto a uma pior função cognitiva como a uma pior função auditiva⁶³.

Sendo o declínio cognitivo nos idosos, por norma, um processo lento, então uma avaliação a curto prazo será à partida pouco adequada para avaliar a validade de uma determinada intervenção na sua prevenção. Tendo isto em conta, alguns estudos procuraram investigar os efeitos dos aparelhos auditivos a longo prazo.

Entre 1989 e 1990, teve início o estudo de coorte francês *Personnes Agées QUID* (PAQUID), que incluiu 3670 indivíduos com 65 anos ou mais, com o objetivo de investigar a associação entre perda auditiva autodeclarada, uso de aparelho auditivo e declínio na pontuação do *Mini-Mental State Examination*, ao longo de um período de seguimento de 25 anos. Os resultados demonstraram que a perda auditiva autodeclarada apresentava uma associação significativa com um maior declínio cognitivo durante o período de 25 anos ($p=0,01$). Pelo contrário, os indivíduos com perda auditiva que usavam aparelhos auditivos não apresentaram diferenças significativas no declínio cognitivo comparativamente aos idosos sem perda auditiva ($p=0,08$). Com base nestes resultados, os autores sugeriram que o uso do aparelho auditivo tem um papel atenuador no declínio cognitivo acelerado pela perda auditiva⁶⁴.

Outro estudo que se debruçou sobre este assunto foi o estudo de coorte *Health and Retirement Study*, realizado no Reino Unido e no qual participaram 2040 indivíduos com 50 anos ou mais. A associação entre défice auditivo e cognitivo foi investigada durante 18 anos (desde 1996 até 2014), antes e depois do uso de aparelhos auditivos. Os resultados demonstraram uma associação significativa entre o uso de aparelhos auditivos e melhores desempenhos de memória episódica ($p<0,001$) e revelaram ainda que o declínio nos desempenhos de memória episódica abrandou após a introdução dos aparelhos auditivos ($p<0,001$). Posto isto, os autores concluíram que os aparelhos auditivos poderão ter um efeito atenuador na trajetória do declínio cognitivo e que implementar o uso de aparelhos auditivos mais precocemente no curso da perda auditiva poderá deter a crescente prevalência de demência⁶⁵.

- **Implantes cocleares**

Relativamente aos implantes cocleares, o seu impacto na função cognitiva de doentes idosos é difícil de investigar em larga escala, visto que atualmente a sua percentagem de utilização é bastante reduzida entre os idosos.

Em 2015, Mosnier et al. publicaram um estudo prospetivo que incluiu 94 doentes entre os 65 e os 85 anos com perda auditiva profunda, no qual concluíram que a intervenção auditiva com o implante coclear estava associada a uma melhoria na função cognitiva dos idosos: mais de 80% dos doentes com os desempenhos cognitivos mais baixos antes do implante melhoraram a sua função cognitiva no intervalo de 12

meses após o implante⁶⁶.

Apesar destes resultados sugerirem que a intervenção auditiva com implantes cocleares em idosos possa ter um impacto significativo na função cognitiva, esta preposição nunca foi confirmada num ensaio com uma amostra maior e mais representativa.

Assim sendo, apesar de já terem sido realizados vários estudos que procuraram estudar o impacto das intervenções auditivas, quer dos aparelhos auditivos quer dos implantes cocleares, na função cognitiva, e que sugeriram um impacto favorável, os resultados, além de serem pouco consistentes, são ainda muito limitados. Posto isto, não é possível retirar nenhuma conclusão acerca desta relação, sendo necessários mais estudos prospetivos com amostras maiores e com seguimento a longo prazo de modo a ser possível retirar conclusões válidas.

Conclusão

Com o crescente envelhecimento da população, assistiremos cada vez mais a um aumento da prevalência da presbiacusia e da demência nos países desenvolvidos, como Portugal. Assim sendo, e tendo em conta a falta de opções terapêuticas eficazes perante o diagnóstico de demência, é urgente identificar fatores de risco modificáveis para poder atuar na sua prevenção.

Atualmente, existe evidência científica sólida de uma associação entre presbiacusia e declínio cognitivo. Contudo, o mecanismo de associação entre estas duas entidades é ainda pouco claro, pelo que se deve continuar a investigar no sentido de compreender se existe ou não causalidade, ou seja, se a presbiacusia é ou não um fator de risco para o declínio cognitivo.

Neste trabalho, foram expostos os potenciais mecanismos de associação referidos na literatura: em primeiro lugar a hipótese da carga cognitiva e a hipótese da cascata, que consideram a presbiacusia como fator de risco para o declínio cognitivo; seguidamente a hipótese do sobrediagnóstico, a hipótese do precursor e a hipótese da causa comum, nas quais não se considera nenhuma relação causal entre presbiacusia e declínio cognitivo; e, por fim, a hipótese dos mecanismos múltiplos.

É imperativo identificar se existe ou não um mecanismo de causalidade por detrás desta associação, pois se a presbiacusia for responsável por um aumento no risco de demência, ainda que reduzido, isso significa que um maior investimento no diagnóstico e no tratamento precoce da presbiacusia, com aparelhos auditivos ou implantes cocleares, poderá ter um impacto favorável na prevenção do declínio cognitivo entre os idosos.

Face a esta hipótese, já foram realizados vários estudos que procuraram demonstrar o impacto direto da intervenção auditiva na função cognitiva dos idosos com presbiacusia. No entanto, a evidência científica atual, apesar de sugerir um impacto positivo, é ainda limitada e pouco consistente, pelo que não se pode retirar ainda conclusões válidas.

Por conseguinte, futuramente, deverão ser realizados mais estudos prospetivos, com grandes amostras e com seguimento a longo prazo, com o objetivo de identificar se existe causalidade e se existe um impacto significativo por parte da intervenção

auditiva na história natural da demência. Nestes estudos futuros, será importante eliminar possíveis variáveis de confusão, como por exemplo fatores de risco cardiovascular, isolamento social e depressão, uma vez que estas variáveis, ao atuarem como fatores de risco para a demência, poderão tornar difícil determinar o verdadeiro impacto da perda auditiva no desenvolvimento da demência.

Agradecimentos

À Clínica Universitária de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria, em particular ao Dr. Marco Simão e ao Dr. Óscar Dias, pela disponibilidade.

À minha família, pelo carinho eterno.

Aos meus amigos, pela partilha dos desassossegos e dos sonhos.

Bibliografia

1. 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.
2. 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;144(2):115-126.
3. Wei J, Hu Y, Zhang L, et al. Hearing impairment, mild cognitive impairment, and dementia: A meta-analysis of cohort studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017;7(3):440-452.
4. Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L, Almeida OP. Hearing loss and the risk of dementia in later life. *Maturitas*. 2018;112(February):1-11.
5. Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci*. 2017.
6. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med*. 2012.
7. Fetoni AR, Picciotti PM, Paludetti G, Troiani D. Pathogenesis of presbycusis in animal models: A review. *Exp Gerontol*. 2011;46(6):413-425.
8. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet*. 2005;366(9491):1111-1120.
9. Tavanai E, Mohammadkhani G. Role of antioxidants in prevention of age-related hearing loss: a review of literature. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(4):1821-1834.
10. Van Eyken E, Van Camp G, Van Laer L. The complexity of age-related hearing impairment: Contributing environmental and genetic factors. *Audiol Neurotol*. 2007.
11. Collins J. Vital and health statistics: Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-92. *Ser 10, Data from Natl Heal Surv*. 1997.
12. Goman AM, Lin FR. Prevalence of hearing loss by severity in the United States. *Am J Public Health*. 2016;106(10):1820-1822.
13. Cassel C, Penhoet E, Saunders R. Policy solutions for better hearing. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(6):553-554.
14. Peelle JE, Troiani V, Grossman M, Wingfield A. Hearing Loss in Older Adults Affects Neural Systems Supporting Speech Comprehension. *J Neurosci*. 2011;31(35):12638-12643.
15. Lin FR, Ferrucci L, An Y, et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage*. 2014;90:84-92.
16. Cardin V. Effects of aging and adult-onset hearing loss on cortical auditory regions. *Front Neurosci*. 2016;10(MAY):1-12.
17. Stark P, Hickson L. Outcomes of hearing aid fitting for older people with hearing impairment and their significant others. *Int J Audiol*. 2004.
18. Vermeire K, Brokx JPL, Wuyts FL, Cochet E, Hofkens A, Van De Heyning PH. Quality-of-life benefit from cochlear implantation in the elderly. *Otol Neurotol*. 2005.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999.
20. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014.
21. Martini A, Castiglione A, Bovo R, Vallesi A, Gabelli C. Aging, cognitive load, dementia and hearing loss. *Audiol Neurotol*. 2014;19(suppl 1):2-5.
22. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390.
23. Hardy CJD, Marshall CR, Golden HL, et al. Hearing and dementia. *J Neurol*. 2016;263(11):2339-2354.

24. Uhlmann RF, Larson EB, Rees TS, Koepsell TD, Duckert LG. Relationship of Hearing Impairment to Dementia and Cognitive Dysfunction in Older Adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 1989;261(13):1916-1919.
25. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol.* 2011.
26. Gallacher J, Ilubaera V, Ben-Shlomo Y, Bayer A, Fish M, Babisch W EP, Gallacher J, Ilubaera V, et al. Auditory threshold, phonologic demand, and incident dementia. *Neurology.* 2012;79(15):1593-90.
27. Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. Relationship of Hearing Loss and Dementia. *Otol Neurotol.* 2014;35(5):775-781.
28. Fritze T, Teipel S, Óvári A, Kilimann I, Witt G, Doblhammer G. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany. *PLoS One.* 2016;11(7):e0156876.
29. Golub JS, Luchsinger JA, Manly JJ, Stern Y, Mayeux R, Schupf N. Observed Hearing Loss and Incident Dementia in a Multiethnic Cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1691-1697.
30. Lin FR, Albert M. Hearing loss and dementia – who is listening? *Aging Ment Health.* 2014.
31. 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):166-175.
32. Lin FR. Hearing loss and cognition among older adults in the United States. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2011;66 A(10):1131-1136.
33. Lin FR, Ferrucci L, Metter EJ, An Y, Zonderman AB, Resnick SM. Hearing Loss and Cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuropsychology.* 2011.
34. Deal JA, Sharrett AR, Albert MS, et al. Hearing impairment and cognitive decline: a pilot study conducted within the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Am J Epidemiol.* 2015.
35. Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med.* 2013;173(4):293-299.
36. Valentijn SAM, Van Boxtel MPJ, Van Hooren SAH, et al. Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: Results from a 6-year follow-up in the Maastricht Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(3):374-380.
37. Sweller J, Ayres P, Kalyuga S. *Cognitive Load Theory.*; 2011.
38. 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.* 2018:1-9.
39. Ohlenforst B, Zekveld AA, Jansma EP, et al. Effects of hearing impairment and hearing aid amplification on listening effort: A systematic review. *Ear Hear.* 2017;38(3):267-281.
40. Rigtgers SC, Bos D, Metselaar M, et al. Hearing impairment is associated with smaller brain volume in aging. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(JAN):1-9.
41. Golub JS. Brain changes associated with age-related hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(5):347-352.
42. Cacioppo JT, Louise C. Hawkey. Perceived Social Isolation and Cognition. *Trends Cogn Sci.* 2009.
43. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: Mechanistic studies. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):1-8.
44. Qiu C, Fratiglioni L. Aging without Dementia is Achievable: Current Evidence from Epidemiological Research. *J Alzheimer's Dis.* 2018;62(3):933-942.
45. Dupuis K, Pichora-Fuller MK, Chasteen AL, Marchuk V, Singh G, Smith SL. Effects of hearing and vision impairments on the Montreal Cognitive Assessment. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 2015;22(4):413-437.
46. Jorgensen LE, Palmer C V., Pratt S, Erickson KI, Moncrieff D. The Effect of Decreased Audibility on MMSE Performance: A Measure Commonly Used for Diagnosing Dementia. *J Am Acad Audiol.* 2016;27(4):311-323.
47. Swords GM, Nguyen LT, Mudar RA, Llano DA. Auditory system dysfunction in Alzheimer disease and its prodromal states: A review. *Ageing Res Rev.* 2018;44:49-59.

48. G.A. G, M.L. A, S.M. M, M.P. F, E.B. L. Central auditory dysfunction as a Harbinger of Alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2011;137(4):390-395.
49. Lourenco J, Serrano A, Santos-Silva A, et al. Cardiovascular Risk Factors Are Correlated with Low Cognitive Function among Older Adults Across Europe Based on The SHARE Database. *Aging Dis.* 2018;9(1):90.
50. Lim SL, Gao Q, Nyunt MSZ, et al. Vascular Health Indices and Cognitive Domain Function: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Alzheimer's Dis.* 2015;50(1):27-40.
51. Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H. Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? A population-based aging study. *Int J Audiol.* 2005.
52. UCHIDA Y et al. Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: a population- based study of age-related hearing loss. *Med Sci Monit.* 2010;16(7):63-68.
53. Yoshioka M, Uchida Y, Sugiura S, et al. The impact of arterial sclerosis on hearing with and without occupational noise exposure: A population-based aging study in males. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(5):558-564.
54. Wolters FJ, Segufa RA, Darweesh SKL, et al. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(11):1493-1504.
55. Chang J, Ryou N, Jun HJ, Hwang SY, Song JJ, Chae SW. Effect of cigarette smoking and passive smoking on hearing impairment: Data from a population-based study. *PLoS One.* 2016;11(1):1-12.
56. G.A. G, J.L. C, R.B. D, P.A. W. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1993;119(2):156-161.
57. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease The Nun Study From the Sanders-Brown Center on Aging (Drs. 2015).
58. 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;33(9):2230.e7-2230.e12.
59. Mener DJ, Betz J, Yaffe K, et al. Apolipoprotein e allele and hearing thresholds in older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016;31(1):34-39.
60. Dawes P, Platt H, Horan M, et al. No association between apolipoprotein e or n-Acetyltransferase 2 gene polymorphisms and age-related hearing loss. *Laryngoscope.* 2015;125(1):E33-E38.
61. Popelka MM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BEK, Klein R. Low prevalence of hearing aid use among older adults with hearing loss: The epidemiology of hearing loss study. *J Am Geriatr Soc.* 1998.
62. C.D. M, C. A, J.E. E, et al. Quality-of-life changes and hearing impairment. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):188-194.
63. Dawes P, Emsley R, Cruickshanks KJ, et al. Hearing loss and cognition: The role of hearing aids, social isolation and depression. *PLoS One.* 2015;10(3):1-9.
64. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Self-reported hearing loss, hearing AIDS, and cognitive decline in elderly adults: A 25-year study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2099-2104.
65. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, et al. Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(6):1130-1136.
66. Mosnier I, Bebear JP, Marx M, et al. Improvement of cognitive function after cochlear implantation in elderly patients. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;141(5):442-450.