

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

DANIEL MENDES FILHO

**Poluição sonora e perda auditiva podem levar a prejuízo cognitivo e quadros
de demência?**

Ribeirão Preto

2022

DANIEL MENDES FILHO

Poluição sonora e perda auditiva podem levar a prejuízo cognitivo e quadros de demência?

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências

Área de concentração: Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Maurício Xavier Leão

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Mendes Filho, Daniel

Poluição sonora e perda auditiva podem levar a prejuízo cognitivo e quadros de demência? Ribeirão Preto, 2022.

113 p.; 30 cm.

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP
– Área de concentração: Fisiologia

Orientador: Leão, Ricardo M.

1. Sistema Nervoso Central, 2. Hipocampo, 3. Perda auditiva, 4. Presbiacusia, 5. Poluição sonora, 6. Comprometimento cognitivo, 7. Demência.

Nome: MENDES FILHO, Daniel

Título: Poluição sonora e perda auditiva podem levar a prejuízo cognitivo e quadros de demência?

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Maurício Xavier Leão

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: Ricardo M. X. Leão

Instituição: FMRP-USP

Julgamento: FAVORÁVEL

Prof. Dr.: Norberto Garcia Cairasco

Instituição: FMRP-USP

Julgamento: FAVORÁVEL

Prof. Dr.: João Pereira Leite

Instituição: FMRP-USP

Julgamento: FAVORÁVEL

Prof^a. Dr^a.: Grace Schenatto Pereira Moraes

Instituição: UFMG

Julgamento: FAVORÁVEL

Dedico este trabalho a todos os pós-graduandos da área biomédica que sacrificam sua saúde no curso de seu trabalho e, geralmente, sem receber nenhum reconhecimento ou valorização. Dedico-o, também, aos animais que tiveram suas vidas ceifadas em nome da ciência, que seu sacrifício supremo não tenha sido em vão.

AGRADECIMENTOS

À Inteligência Divina, que me infundiu a vida e, ao longo das experiências terrenas, tem me concedido inspiração, resiliência e esperança em Sua justiça;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Maurício Xavier Leão, que me concedeu seu voto de confiança no momento em que mais precisei e, por meio de sua ampla bagagem intelectual, com ética e pragmatismo, soube me orientar com maestria;

Aos meus familiares e amigos, em especial à minha mãe Alcenira de F. Mendes e à minha namorada Iolanda Silva Rafael. Enquanto Dante Alighiere contou com a orientação de Virgílio e a intercessão de Beatriz em sua jornada ao longo dos nove círculos do Inferno (“Divina Comédia”), eu contei com o apoio imprescindível delas em minha jornada ao longo dos quatro anos de doutorado;

Aos meus queridos colegas de laboratório Beatriz Rodrigues, Daniela Vanessa F. de Siqueira, José Fernando Aguiar, Leonardo Rakauskas Zacharias, Ma. Marina Malerba de Souza, Natalia Boaretto, Me. Nikollas M. Benites, Patrik Saul Z. Barbosa e Ricardo Amaral J. Júnior, pelo aprendizado e amizade;

À Dr^a Ana Paula Crestani, à Flávia Faria Formagio Fonseca e ao Prof. Dr. João Pereira Leite pela colaboração prestativa nos experimentos histológicos;

Aos professores Dr. Guilherme Araújo Lucas (FMRP-USP), Dr. Fernando Eduardo Padován Neto (FFCL-USP), Dr. Ricardo Cambraia Parreira (UNIFIMES), Dr^a Camila Botelho Miguel (UNIFIMES), Dr. Rodrigo R. Resende (UFMG) e Dr. Mauro Cunha X. Pinto (UFG) pelas atividades de ensino, pesquisa e extensão as quais me permitiram desenvolver uma formação crítica e generalista.

À todos os membros da Liga Acadêmica de Neurociências e Comportamento (LANeCom), especialmente Ma. Tamires Prizon, Dr^a Lilian C. Luchesi, Dr^a Lívea Godoy e Ma. Paula V. Sozza Silva, pelo significativo aprendizado resultante tanto de nosso trabalho conjunto quanto de nossa convivência.

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (processo número: 140220/2018-6).

“Medir-vos pelo vosso menor feito é avaliar o poder do oceano pela fragilidade de sua espuma. Julgar-vos por vossos fracassos é culpar as estações por sua inconstância.”

Khalil Gibran

RESUMO

MENDES FILHO, Daniel. **Poluição sonora e perda auditiva podem levar a prejuízo cognitivo e quadros de demência?** 2022. 113 f. Tese (Doutorado em Fisiologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O sentido da audição é um dos sentidos mais antigos na escala evolucionária dos mamíferos. Nos seres humanos a audição se tornou um sentido fundamental no comportamento socioafetivo e no processo de aprendizado. Por isso, deficiências auditivas dificultam a interação dos indivíduos com o mundo ao redor bem como seu pleno desenvolvimento cognitivo. Muitos autores descrevem 3 tipos principais de perda auditiva: condutiva, central e sensorineural (PASN), sendo esta última o tipo mais comum. Ruídos intensos, em geral resultantes de poluição sonora, são os principais causadores de PASN. Definida como sons/ruídos indesejados ou excessivos gerados por atividade humana (antropogênicos), a poluição sonora pode ter efeitos nocivos sobre a saúde humana e animal bem como sobre o ecossistema como um todo. Além da PASN, esse tipo de poluição é capaz de promover problemas cardiovasculares, metabólicos; psicossociais e neuropsiquiátricos como, por exemplo, prejuízo cognitivo. Não obstante, a deficiência auditiva por si só já é fortemente associada a declínio cognitivo e quadros demenciais. Vários trabalhos têm apresentado evidências de que a poluição sonora e a PASN são fatores de risco que contribuem para a incidência de disfunções cognitivas por meio de alterações bioquímicas, morfofuncionais e eletrofisiológicas nas vias auditivas e no hipocampo, principalmente. Todavia, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à correlação poluição sonora/PASN/prejuízo cognitivo não são de todo conhecidos. Logo, são necessários estudos que permitam avaliar isoladamente os efeitos deletérios da deficiência auditiva sobre a cognição, eliminando alterações atribuíveis ao trauma psicológico (distresse) causado pelos ruídos.

Palavras-chave: Poluição sonora. Perda auditiva. Presbiacusia. Comprometimento cognitivo. Demência.

ABSTRACT

MENDES FILHO, Daniel. **Can noise pollution and hearing loss lead to cognitive impairment and dementia?** 2022. 113 f. Tese (Doutorado em Fisiologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The sense of hearing is one of the oldest senses on the evolutionary scale of mammals. In humans, the hearing has become a fundamental sense in socio-affective behavior and the learning process. Therefore, hearing loss makes it difficult for individuals to interact with the world around them, as well as their full cognitive development. Many authors describe 3 main types of hearing loss: conductive, central, and sensorineural (SNHL), the latter being the most common type. Intense noises, usually resulting from noise pollution, are the main causes of SNHL. Defined as unwanted or excessive sounds/noise generated by human activity (anthropogenic), noise pollution can have harmful effects on human and animal health as well as on the ecosystem as a whole. In addition to SNHL, this type of pollution is capable of promoting cardiovascular and metabolic problems; psychosocial and neuropsychiatric disorders such as cognitive impairment. However, hearing loss by itself is already strongly associated with cognitive decline and dementia. Several studies have presented evidence that noise pollution and SNHL are risk factors that contribute to the incidence of cognitive dysfunctions through biochemical, morphofunctional, and electrophysiological alterations in the auditory pathways and the hippocampus, mainly. However, the pathophysiological mechanisms underlying the noise pollution/SNHL/cognitive impairment correlation are not fully understood. Therefore, studies are needed that allow the isolated assessment of the deleterious effects of hearing loss on cognition, eliminating alterations attributable to psychological trauma (distress) caused by noise.

Key-words: Noise. Hearing Loss. Presbycusis. Cognitive Dysfunction. Dementia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia da orelha.....	18
Figura 2 – Movimento da membrana basilar.....	19
Figura 3 – Movimentos das membranas basilar, tectórica e dos cílios.....	20
Figura 4 – Movimentos dos cílios e alteração no potencial de ação.....	21
Figura 5 – Transdução de sinal nas células ciliadas.....	22
Figura 6 – Vias auditivas centrais.....	24
Figura 7 – Tipos mais frequentes de perda auditiva e suas causas.....	25
Figura 8 – Ilustrações do epitélio sensorial coclear de mamíferos.....	26
Figura 9 – Efeitos nocivos da poluição sonora na saúde humana e animal.....	28
Figura 10 - Localização anatômica dos corpos amigdaloides (amígdalas).....	29
Figura 11 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA).....	30
Figura 12 - Vias eferentes da rede autônoma central.....	31
Figura 13 - Trajetória cognitiva durante o processo de senescência.....	34
Figura 14 - Hipocampo: visão anatômica rostral e superior.....	35
Figura 15 - Secção sagital do hipocampo dorsal: visão histológica.....	36
Figura 16 - Hipocampo: visão histológica e organização estrutural	37
Figura 17 - Conexões hipocampais.....	38
Figura 18 - Potenciação de longo prazo e aumento na expressão de receptores AMPA.....	40
Figura 19 - Poluição sonora, perda auditiva e prejuízo cognitivo.....	44
Figura 20 - Esquema do <i>setup</i> para ABR.....	66
Figura 21 - Teste de resposta do tronco cerebral auditivo (ABR): limiar auditivo diante da aplicação de estímulos sonoros complexos (clicks) 30 dias pós-oclusão do grupo tampão.....	69

Figura 22 -	Teste de campo aberto (<i>open field test</i>). (A) tempo no centro da arena; (B) Números de seções atravessadas; (C) Número de <i>rearings</i>	71
Figura 23 -	Resultado do teste de reconhecimento de objeto (ORT).....	72
Figura 24-	Localização dos neurônios piramidais na camada molecular do giro denteado (à esquerda) e fotomicrografia de um desses neurônios marcados pelo método de Golgi nas objetivas de 40X (ao centro) e de um dos trechos analisados na objetiva de 100X.....	73
Figura 25 -	Resultado da análise de densidade de espículas dendríticas.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mecanismos fisiopatológicos decorrentes de poluição sonora e perda auditiva associados ao prejuízo cognitivo.....	53
Tabela 2 – Principais hipóteses sobre a associação entre presbiacusia e prejuízo cognitivo.....	58

LISTA DE SIGLAS

ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i> / Resposta do tronco cerebral auditivo
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i> / Hormônio Adrenocorticotrófico
AMG	Amígdalas Cerebrais
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i> / Fator neurotrófico derivado de cérebro
CA	<i>Cornu Ammonis</i>
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i> / Hormônio Liberador De Corticotrofina
GABA	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i> / Ácido gama-aminobutírico
GCs	Glicocorticoides
DG	<i>Dentate Gyrus</i> / Giro Denteado (GD)
EC	<i>Entorhinal Cortex</i> / Córtex entorrinal
HHA	Eixo Endócrino Hipotálamo-Hipófise-Adrenais
LTP	<i>Long Term Potentiation</i> / Potenciação de Longo Prazo
OFT	<i>Open Field Test</i> / Teste de Campo Aberto
ORT	<i>Object Recognition Test</i> / Teste de Reconhecimento de Objetos)
PEPS	Potenciais Excitatórios Pós-Sinápticos
PC	Prejuízo Cognitivo
PS	Poluição Sonora
PASN	Perda Auditiva Sensorineural
PVN	<i>Paraventricular Nucleus</i> / Núcleo Hipotalâmico Paraventricular
SNC	Sistema Nervoso Central
SUB	Subículo

SUMÁRIO

	PARTE 1: REVISÃO NARRATIVA	17
1	INTRODUÇÃO	17
1.1	O SENTIDO DA AUDIÇÃO.....	17
1.2	POLUIÇÃO SONORA.....	27
1.3	PREJUÍZO COGNITIVO E QUADROS DEMENCIAIS.....	32
1.4	O HIPOCAMPO.....	34
2	POLUIÇÃO SONORA E PERDA AUDITIVA PODEM LEVAR A PREJUÍZO COGNITIVO E QUADROS DEMENCIAIS?	42
2.1	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E MORFOFUNCIONAIS NO CÉREBRO DECORRENTES DE RUÍDOS E PERDA AUDITIVA.....	42
2.2	PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS DECORRENTES DA RUÍDOS E PERDA AUDITIVA.....	51
2.3	PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À IDADE E PREJUÍZO COGNITIVO.....	55
2.3.1	Hipótese da causa comum	56
2.3.2	Hipótese da degradação de informação (ou da sobrecarga cognitiva)	57
2.3.3	Hipótese da privação sensorial	57
3	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	60
	PARTE 2: TRABALHO EXPERIMENTAL	61
1	INTRODUÇÃO	61
2	OBJETIVOS	63
2.1	OBJETIVO GERAL.....	63
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	63
3	METODOLOGIA	64
3.1	ANIMAIS.....	64
3.2	OCLUSÃO DO CANAL AUDITIVO.....	64

3.3	RESPOSTA DO TRONCO CEREBRAL AUDITIVO (<i>AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE, ABR</i>).....	65
3.4	TESTE DO CAMPO ABERTO (<i>OPEN FIELD TEST, OFT</i>).....	66
3.5	TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS (<i>OBJECT RECOGNITION TEST, ORT</i>)..	66
3.6	ANÁLISE DA MORFOLOGIA DENDRÍTICA DE NEURÔNIOS DO GIRO DENTEADO.....	67
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
4.1	RESPOSTA DO TRONCO CEREBRAL AUDITIVO (<i>AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE, ABR</i>).....	69
4.2	TESTE DE CAMPO ABERTO (<i>OPEN FIELD TEST, OFT</i>).....	69
4.3	TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS (<i>OBJECT RECOGNITION TEST, ORT</i>)..	71
4.4	ANÁLISE DA MORFOLOGIA DENDRÍTICA DE NEURÔNIOS DO GIRO DENTEADO.....	72
5	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	74
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE	98

PARTE 1: REVISÃO NARRATIVA

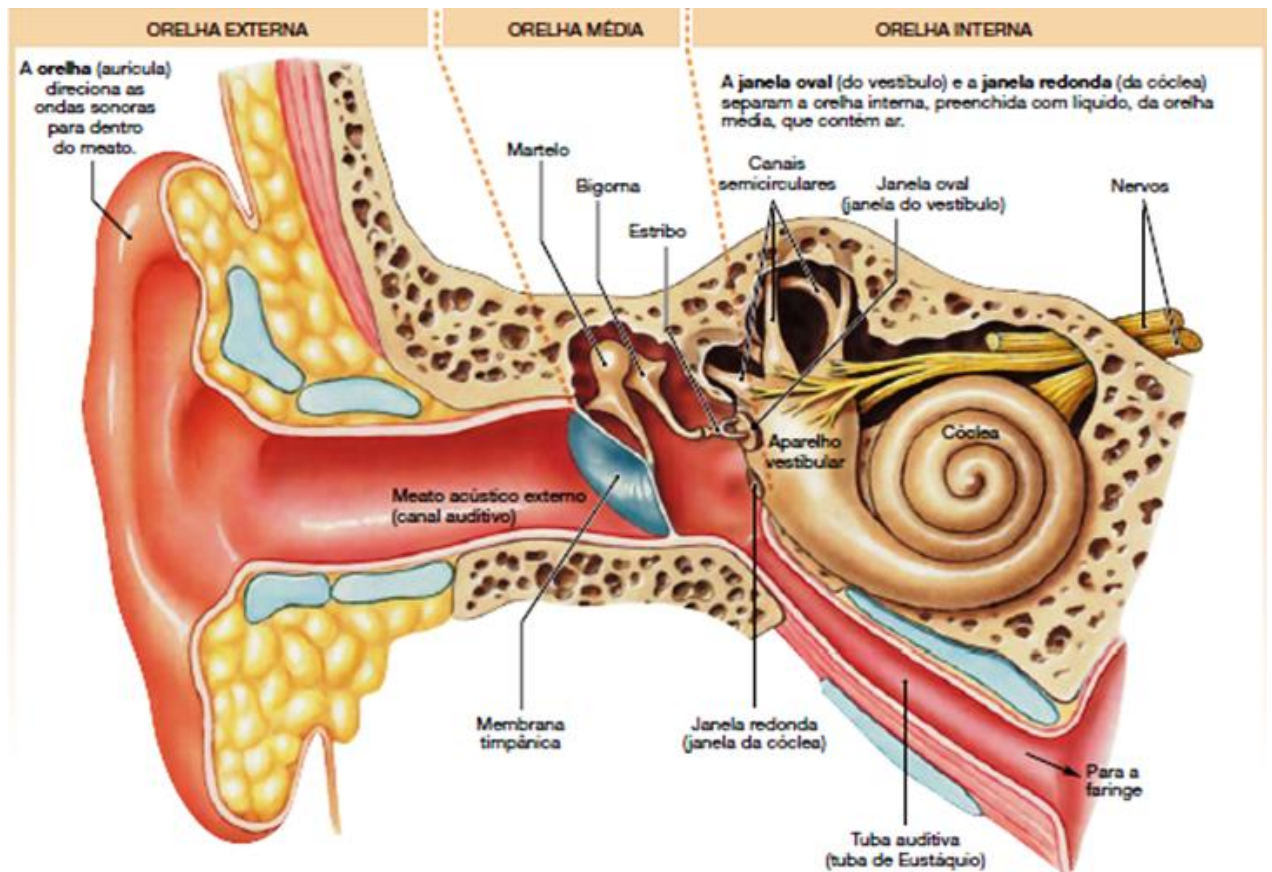
1 INTRODUÇÃO

1.1 O SENTIDO DA AUDIÇÃO

O sentido da audição é um dos sentidos mais antigos na escala evolucionária dos mamíferos – os quais, em comparação com répteis e aves, desenvolveram tímpanos mais largos e sensibilidade auditiva maior para frequências mais elevadas (de 12 até > 200 kHz). Além disso, à semelhança de répteis e aves, os mamíferos também possuem a capacidade de localizar precisamente a direção da fonte sonora (KHALIL, 2021; MANLEY, 2017). Nessa classe animal como nas demais, a audição se vinculou fortemente à sobrevivência dos indivíduos, pois desse sentido dependem as atividades de reprodução, captura de presas e fuga de predadores. Contudo, nos primatas em geral e no *Homo sapiens* em particular, a audição se tornou um sentido social de extrema importância. Desse modo, a audição é fundamental no comportamento socioafetivo e no processo de aprendizado, permitindo a conexão dos indivíduos com outras pessoas e com o mundo ao redor (HESTER, 2005; MASTERTON; HEFFNER; RAVIZZA, 1969). Isso poderia explicar porque as taxas de suicídio são maiores em pessoas com deficiência auditiva do que naquelas que perderam a visão, por exemplo (TURNER; WINDFUHR; KAPUR, 2007).

O sistema auditivo humano é dividido em orelhas externa, média e interna. A orelha externa, por sua vez, é formada pelo pavilhão auditivo (aurícula ou pina) e pelo meato acústico externo (canal auditivo), delimitado internamente pela membrana timpânica. A membrana timpânica ou tímpano é o limite lateral da orelha média a qual é formada pela cavidade timpânica contendo os ossículos (martelo, bigorna e estribo) e pela tuba auditiva (trompa de Eustáquio), sendo que essa estrutura se conecta à faringe e garante o equilíbrio entre a pressão dentro da orelha média e a pressão atmosférica. A orelha interna tem dupla função sensorial: equilíbrio (função desempenhada pelo aparelho vestibular com os canais semicirculares) e audição, a qual depende da cóclea. As informações sensoriais de equilíbrio e audição da orelha interna são conduzidas pelo nervo vestibulococlear (par VIII dos nervos cranianos) (figura 1).

Figura 1- Anatomia da orelha.

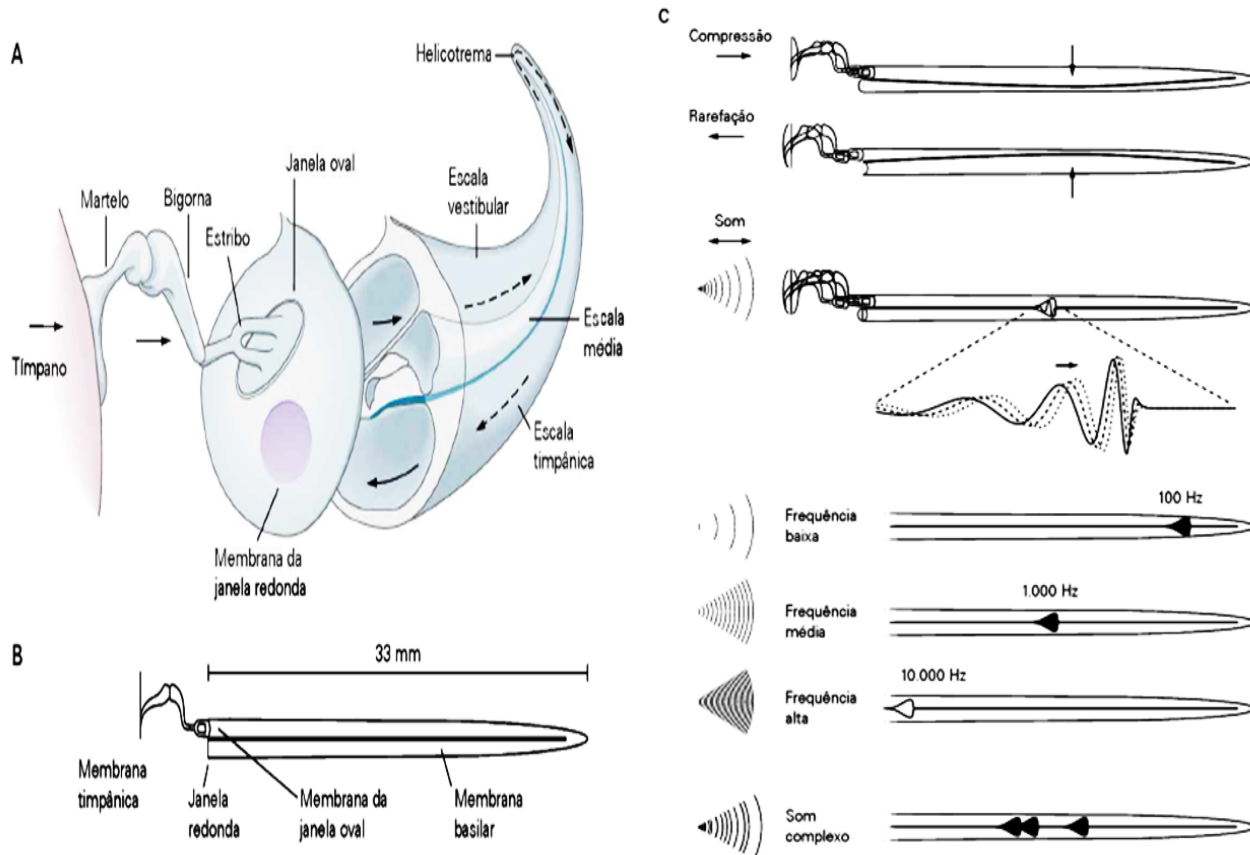


Fonte: DEE UNGLAUB e SILVERTHORN, 2017. Fisiologia Humana – uma abordagem integrada.

O fenômeno da audição se inicia a partir da captação de ondas sonoras pelo pavilhão auditivo, cuja estrutura anatômica permite o direcionamento das ondas até o canal auditivo. A energia das ondas sonoras é transmitida até o tímpano, onde causa movimentos de compressão-descompressão. Como consequência do movimento timpânico, os ossículos da orelha média vibram e transmitem a energia mecânica para a janela do vestibulo (ou janela oval) na cóclea. Na janela oval, a vibração mecânica é convertida em ondas líquidas na perilinfa presente nas rampas (ou escalas) vestibular e timpânica e na endolinfa, presente no ducto coclear (também chamado rampa/escala média). Essas ondas são transmitidas ao longo de toda a escala vestibular até o helicotrema (figura 2A e 2B). Na escala média do ápice à base da cóclea, está a membrana basilar na qual há uma tonotopia: a base mais estreita e rígida dessa membrana é mais sensível a sons de alta frequência (agudos) enquanto

o ápice, mais largo e flexível, é mais responsivo à sons de baixa frequência (graves) (Figura 2C).

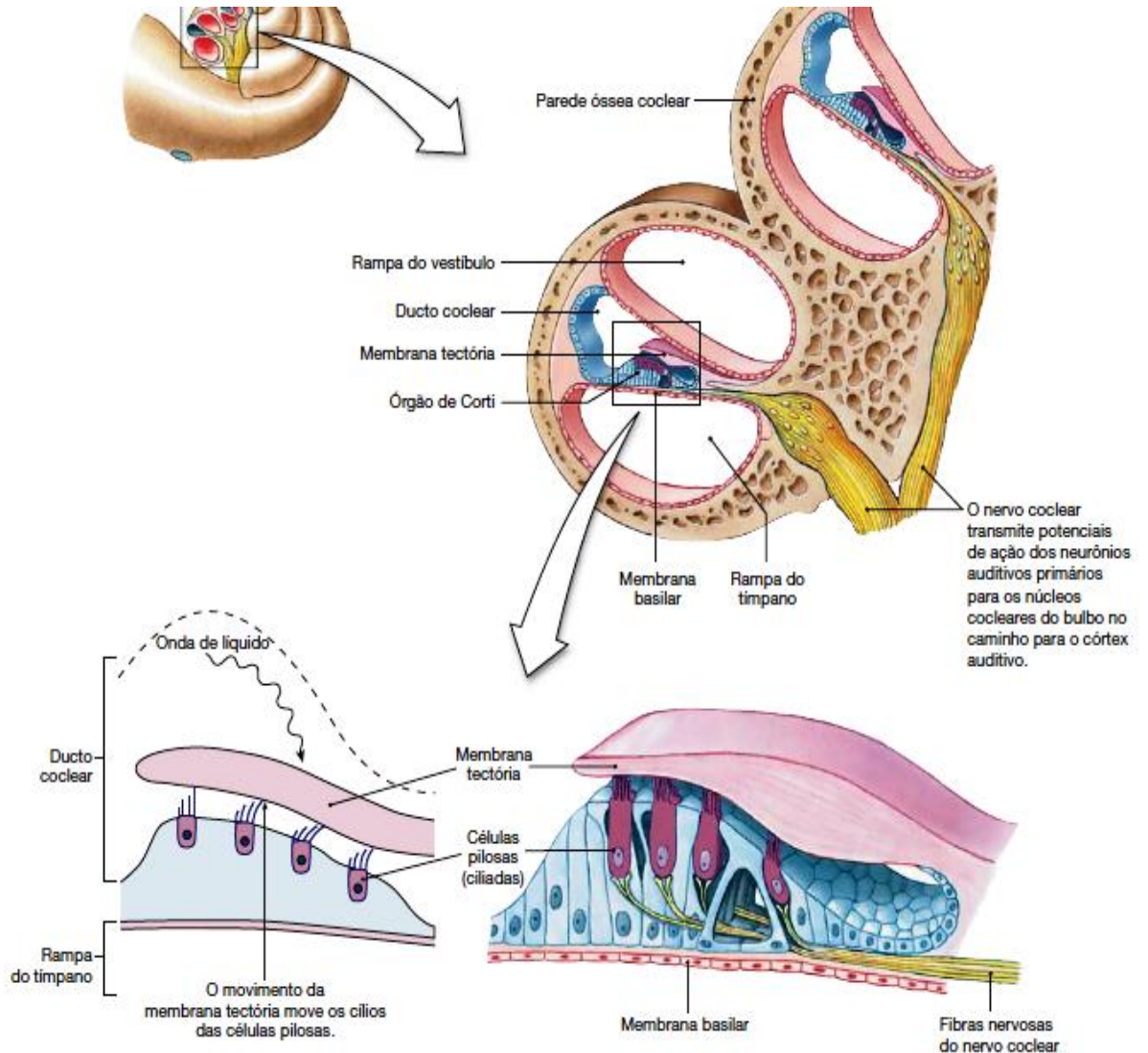
Figura 2- Movimento da membrana basilar.



Fonte: KANDEL et al, 2014. Princípios de Neurociências.

O órgão de Corti é uma estrutura situada na escala média sobre a membrana basilar e parcialmente coberto pela membrana tectórica. Nessa estrutura encontram-se células epiteliais ciliadas (pilosas) as quais são receptores não neurais da informação auditiva. As células ciliadas internas são responsáveis pela transdução do sinal auditivo, ao passo que as externas têm a função de controlar o ganho e de otoproteção, sendo inervadas pelo sistema olivo-coclear. A energia cinética das ondas sonoras ao ser transmitida para a endolinfa e a perilinfa, movimenta as membranas basilar e tectórica gerando movimentos de flexão e relaxamento nos estereocílios (figura 3).

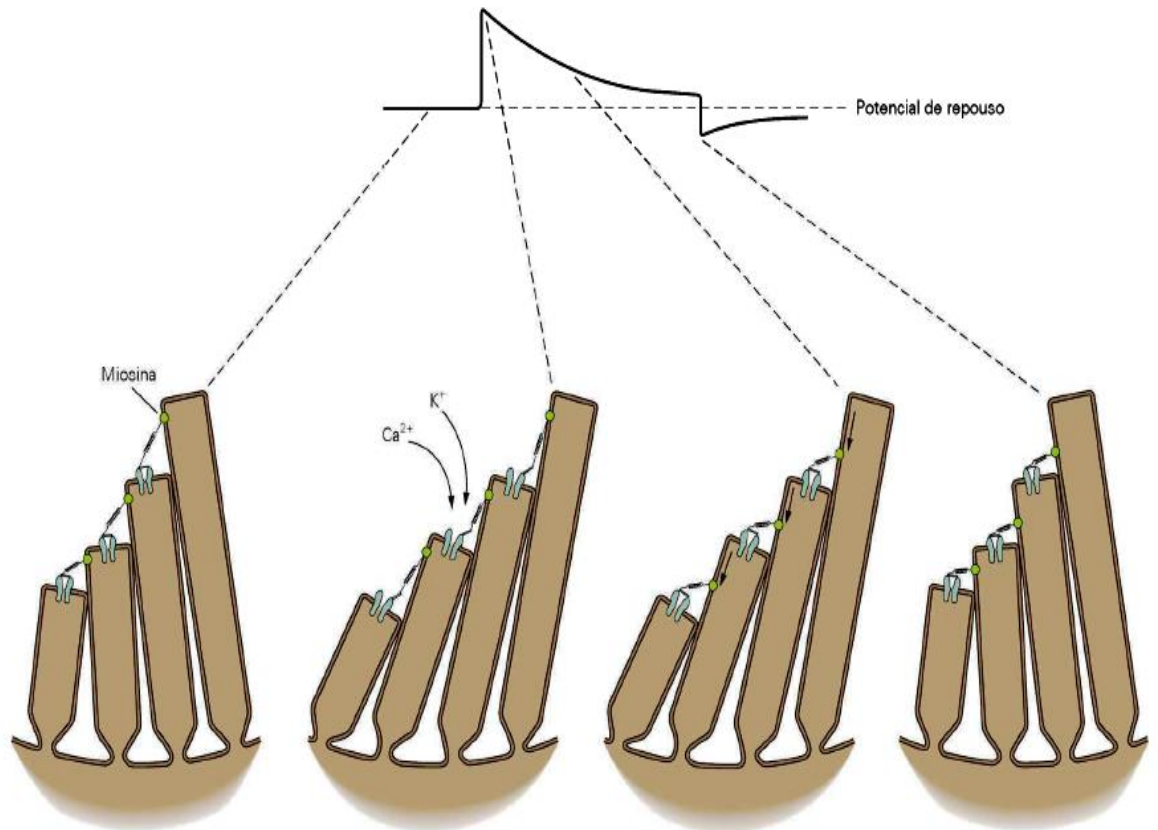
Figura 3- Movimentos das membranas basilar, tectórica e dos cílios



Fonte: DEE UNGLAUB e SILVERTHORN, 2017. Fisiologia Humana – uma abordagem integrada.

O movimento dos cílios leva à abertura de canais iônicos sensíveis a estímulos mecânicos. Sendo a endolinfa, ao contrário de outros compartimentos extracelulares, rica em íons K^+ , a abertura dos canais mecanossensitivos permite a entrada principalmente de K^+ , mas também de Ca^{2+} , fazendo com que a célula ciliada despolarize. Por conseguinte, abrem-se canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes (figura 4).

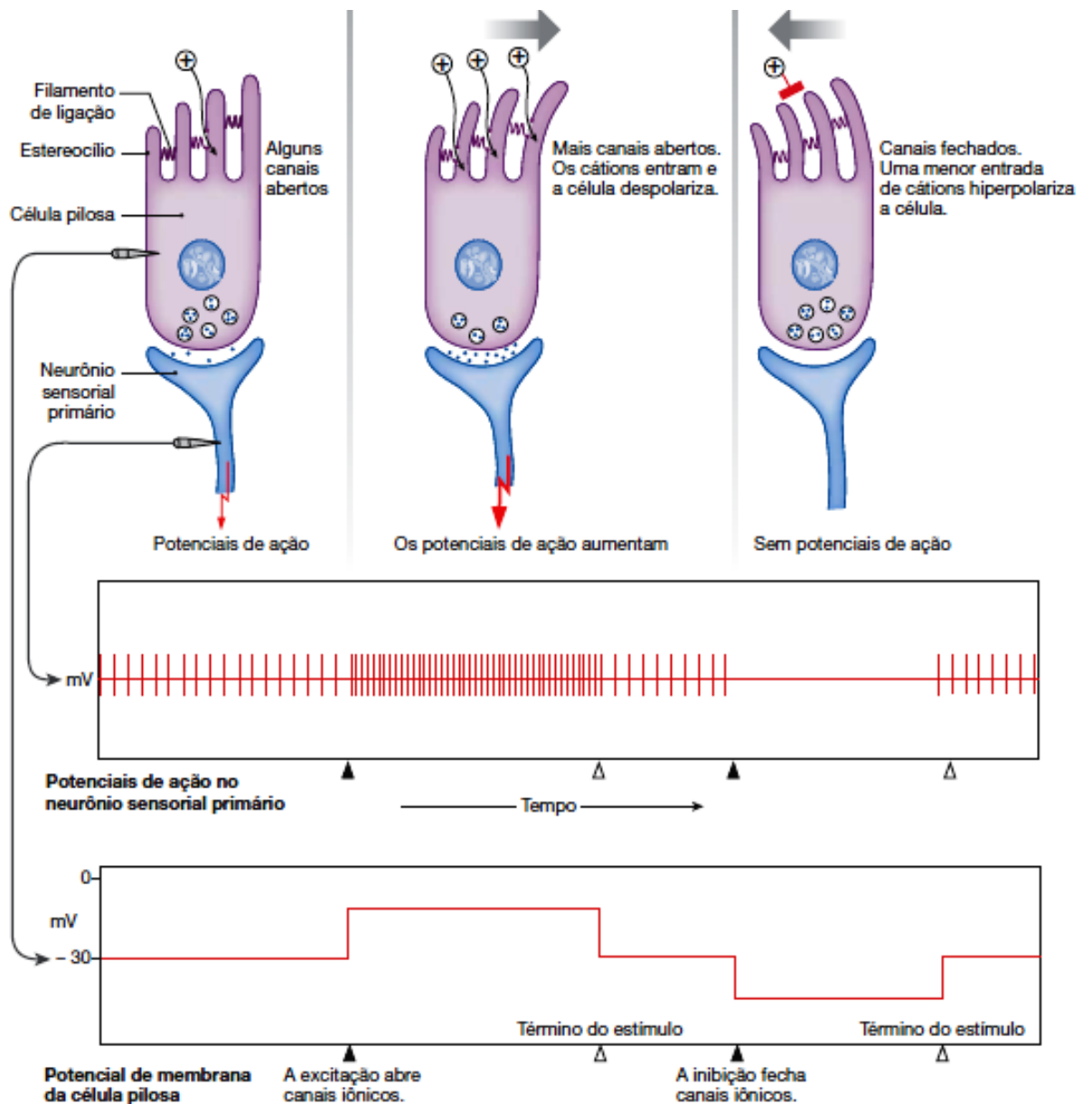
Figura 4- Movimento dos cílios e alteração no potencial de membrana



Fonte: KANDEL et al, 2014. Princípios de Neurociências.

A entrada de Ca^{2+} promove a liberação de glutamato na fenda sináptica entre as células ciliadas e os neurônios sensoriais auditivos primários. As células ciliadas não disparam potencial de ação, sendo a liberação de glutamato proporcional à despolarização da membrana e à entrada de cálcio. O glutamato liberado ativa receptores ionotrópicos pós-sinápticos que despolarizam a membrana pós-sináptica e levam ao disparo e propagação de potenciais de ação nos neurônios do gânglio espiral, que formam o nervo auditivo. Com isso, são gerados padrões de potenciais de ação nesses neurônios – padrões esses que refletem o padrão de vibração das ondas sonoras (figura 5).

Figura 5- Transdução de sinal nas células ciliadas

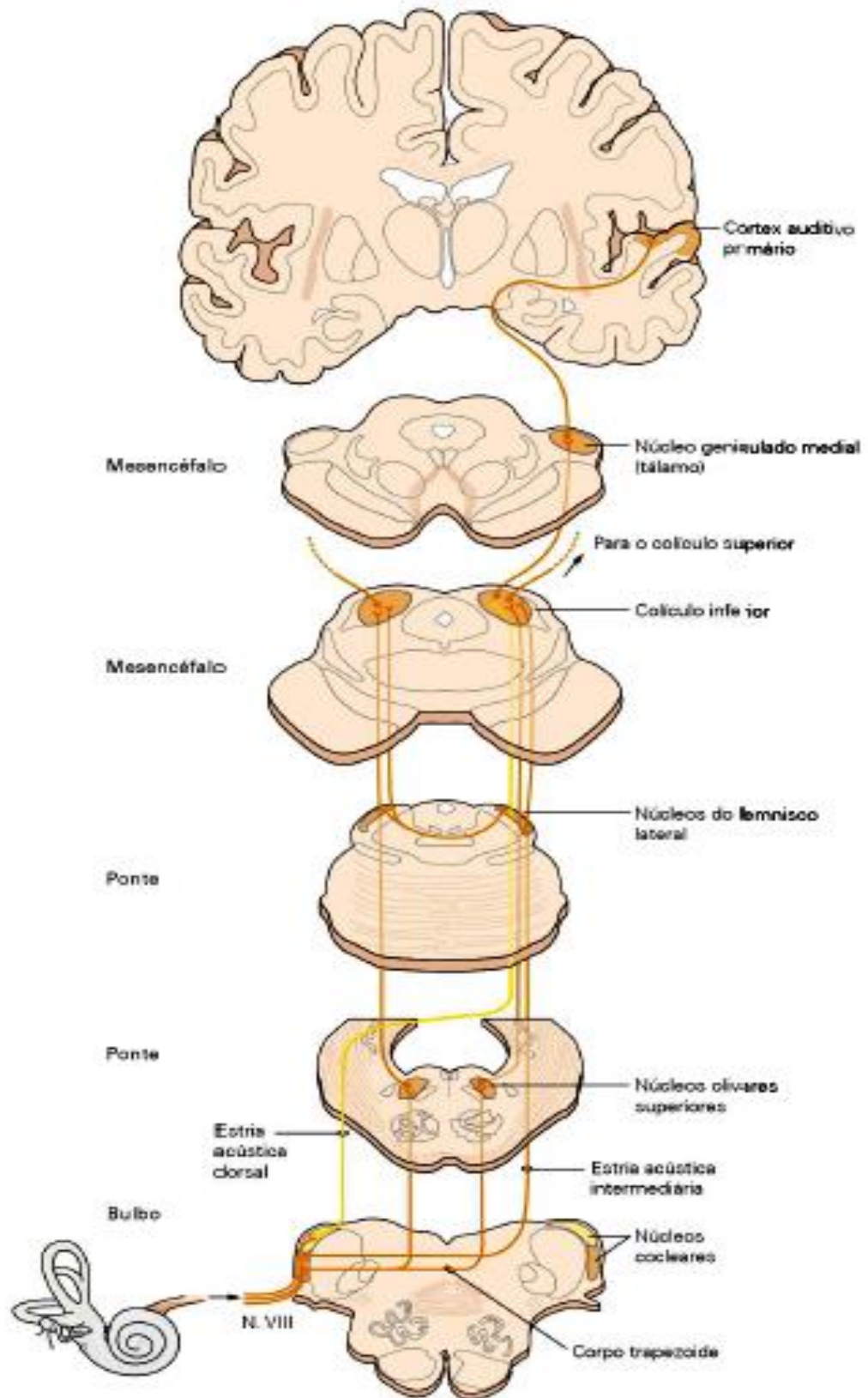


Fonte: DEE UNGLAUB e SILVERTHORN, 2017. Fisiologia Humana – uma abordagem integrada.

Os neurônios auditivos conduzem essa informação até o ramo coclear do nervo vestibulococlear (par VIII) – esse ramo também é denominado nervo auditivo ou nervo coclear. O ramo coclear conduz a informação auditiva até os núcleos cocleares a partir dos quais ocorrem projeções para o núcleo olivar superior e, via lemnisco lateral, para o colículo inferior no tronco cerebral. Essa região no tronco cerebral é importante na integração da informação auditiva e da coordenação dos reflexos auditivos como o reflexo de virar a cabeça em direção ao som. A partir do tronco cerebral, as fibras

auditivas ascendem até o corpo geniculado medial no tálamo, de onde se projetam para o córtex auditivo. O córtex auditivo abrange diversas regiões cerebrais no lobo temporal estando organizadas entre si em uma hierarquia para o processamento de informações sonoras. No topo dessa hierarquia está o córtex auditivo primário, localizado no giro de Heschl, onde chegam as informações advindas da cóclea (figura 6). Aferências vindas do córtex auditivo primário chegam no córtex auditivo secundário (localizado entre o giro de Heschl e o giro temporal superior) que, por sua vez, desempenha funções de localização espacial do som e de integração das informações sonoras com outras redes sensoriais (KANDEL, 2014; SLADE; PLACK; NUTTALL, 2020).

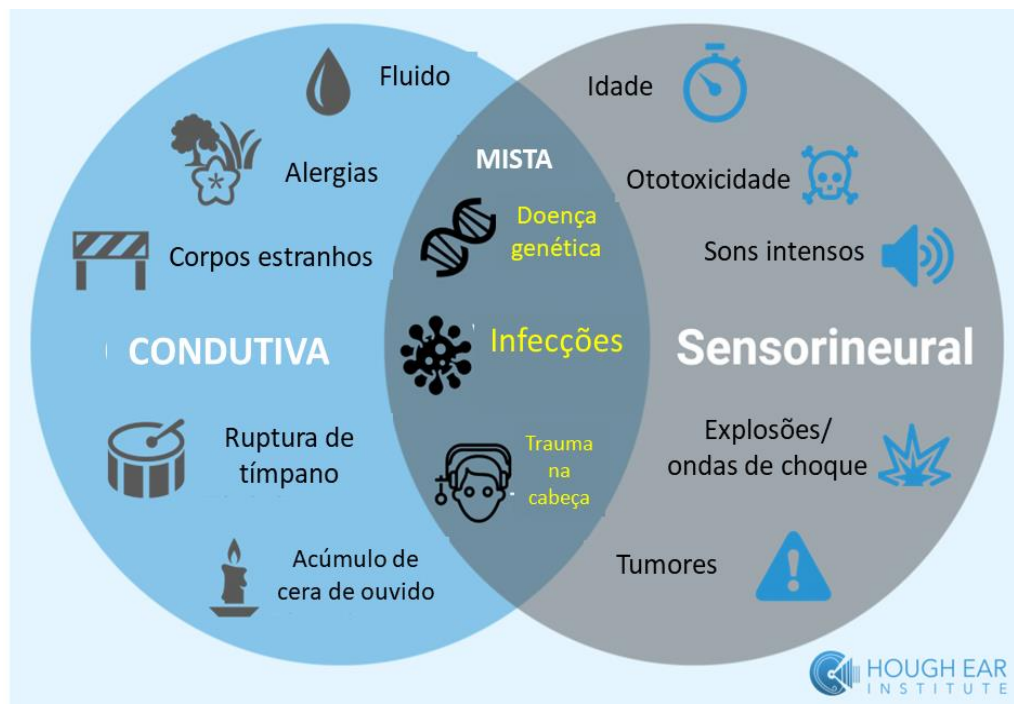
Figura 6- Vias auditivas centrais



Fonte: KANDEL et al, 2014. Princípios de Neurociências.

Muitos autores descrevem 3 tipos principais de perda auditiva, os quais resultam de lesões mecânicas ou neurais. A perda auditiva condutiva ocorre quando há falha na condução das ondas sonoras até as orelhas média e interna. Essa falha pode ocorrer tanto devido a obstrução física no canal auditivo (causada por excesso de cerume, por exemplo), quanto devido a uma otite média a qual pode resultar em perfuração timpânica. A perda auditiva central é menos frequente e resulta de: dano no nervo vestibulococlear (para VIII) ou em seus ramos; dano nas vias e/ou núcleos entre o nervo VIII e o córtex auditivo ou mesmo lesões nesse córtex – as quais podem ser causadas por acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Por fim, o tipo mais frequente de perda auditiva é a neurosensorial ou sensorineural, que resulta da morte das células ciliadas do órgão de Corti. A perda auditiva sensorineural (PASN) é uma patologia que engloba tanto danos nas células ciliadas da cóclea quanto uma redução na inervação das células ciliadas internas por ramos do nervo auditivo, redução esta denominada sinaptopatia coclear (KUJAWA; LIBERMAN, 2009). Tanto a perda auditiva condutiva quanto a PASN podem resultar de diferentes causas além de ter natureza mista, conforme ilustrado na figura 7.

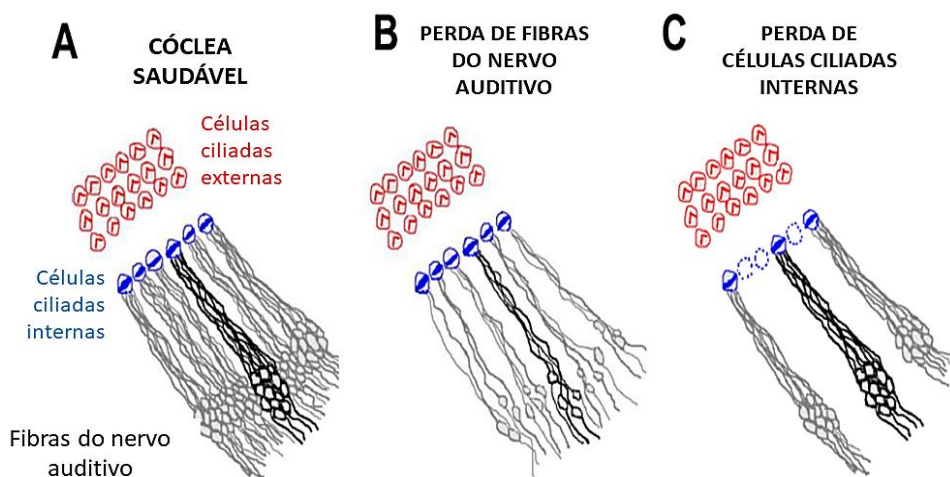
Figura 7- Tipos mais frequentes de perda auditiva e suas causas.



Fonte: Adaptada de <https://houghear.org/bhsm/> e <https://www.healthyhearing.com/help/hearing-loss/types>.

Sempre se considerou que no processo de PASN a deterioração das sinapses dos ramos do nervo auditivo com as células ciliadas seria um fenômeno secundário à morte destas (MCFADDEN et al., 2004; SPOENDLIN, 1984). Todavia, Wu et al (2019) demonstraram que essa deterioração sináptica pode anteceder e até ser mais intensa do que a morte de células ciliadas *per si*, o que corrobora achados anteriores de que a neurodegeneração dos ramos auditivos pode inclusive ocorrer sem que concomitantemente haja morte de células ciliadas cocleares (figura 8) (HENRY, 2022; MAKARY et al., 2011; VIANA et al., 2015; WU et al., 2019).

Figura 8 - Ilustrações do epitélio sensorial coclear de mamíferos



Fonte: Adaptada de Henry, 2022.

Mesmo quando a exposição ao ruído está dentro da intensidade considerada segura (menor que 65 dB) já se observou que esses níveis moderados podem levar à neurodegeneração de ramos do nervo auditivo em modelos animais expostos a intensidades sonoras que em teoria não seriam intensas o suficiente para levar à morte das células ciliadas (KUJAWA; LIBERMAN, 2009; LIN et al., 2011b; TURNER; WINDFUHR; KAPUR, 2007). Desse modo, desenvolve-se uma PASN que muitas vezes não é detectável em exames auditivos padrão como o audiograma, por exemplo. Esse tipo de PASN, denominada “perda auditiva oculta”, se caracteriza por dificuldades de compreensão de sons complexos em ambientes ruidosos (BHARADWAJ et al., 2014; HENRY, 2022; SCHAEFFER; MCALPINE, 2011). Atualmente, ruídos intensos, em geral resultantes de poluição sonora, são os principais causadores tanto de tinido, também chamado zumbido fantasma, quanto de perda

auditiva sensorineural (LE et al., 2017; METIDIERI et al., 2013; SILVERTHORN, 2017).

1.2 POLUIÇÃO SONORA

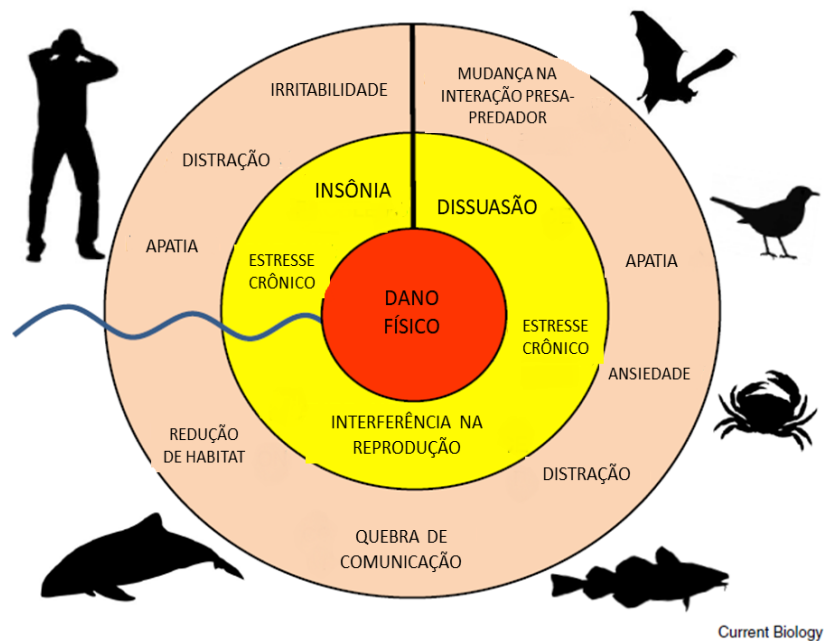
Uma frase atribuída ao médico e cientista Robert Koch é “Um dia a humanidade terá que lutar contra o fardo do ruído com a mesma ferocidade da peste e da cólera”. Logo, o consenso científico sobre o potencial dano da poluição sonora começou a se formar há mais de um século.

A poluição sonora (PS) é definida como sons/ruídos indesejados ou excessivos gerados por atividade humana (antropogênicos) os quais podem ter efeitos deletérios sobre a saúde humana e animal bem como sobre o ecossistema como um todo. Há cerca de 20 anos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que ao menos 20% dos europeus estavam expostos constantemente a sons/ruídos acima do limite de segurança de 65 dB enquanto cerca de 40 % eram expostas à faixa entre 55 a 65 dB – a qual cronicamente também é danosa (BERGLUND; LINDVALL; SCHWELA, 2000). Atualmente, observa-se que a poluição sonora se tornou ainda mais comum no ambiente urbano e domiciliar: construções, tráfego e músicas com alta intensidade são exemplos (GOINES LISA; LOUIS HAGLER, 2007; SLABBEKOORN, 2019). Logo, a se considerar o aumento populacional e o crescimento urbano, há uma dispersão significativa da PS, caracterizando um grave problema de saúde pública, pois seus impactos transcendem significativamente o mero incômodo (GOINES LISA; LOUIS HAGLER, 2007; PASSCHIER-VERMEER; PASSCHIER, 2000)

Sons a partir de 80 dB já são capazes de causar danos físicos aos tímpanos e às células ciliadas da cóclea, sendo que a partir de 105 dB os danos podem ser permanentes causando PASN. Não obstante a possibilidade de perda auditiva, a exposição crônica à PS independente da intensidade pode causar danos a diversos sistemas do organismo (PASSCHIER-VERMEER; PASSCHIER, 2000). Dentre esses, pode-se citar, principalmente, problemas cardiovasculares (hipertensão arterial, AVC e infartos); metabólicos; psicossociais e neuropsiquiátricos (distresse, dificuldade de concentração/aprendizado, insônia, ansiedade e depressão) (DZHAMBOV et al., 2018; HAHAD et al., 2019; HEGEWALD et al., 2020; KHAN et al., 2019; ROCA-BARCELÓ et al., 2021; SLABBEKOORN, 2019) (figura 9). Além disso, em crianças a

PS produz efeitos psiquiátricos cuja gravidade e intensidade são proporcionais à intensidade/exposição sonora como hiperatividade e déficit de atenção (HJORTEBJERG et al., 2016). Desse modo, a PS causa significativo prejuízo à saúde o qual se reflete em perdas econômicas vultuosas devido à redução na produtividade e a mortes prematuras – na União Europeia estima-se prejuízo de 1 trilhão de euros anualmente (HAHAD et al., 2019; MÜNDEL et al., 2021; STANSFELD; MATHESON, 2003).

Figura 9 – Efeitos nocivos da poluição sonora na saúde humana e animal



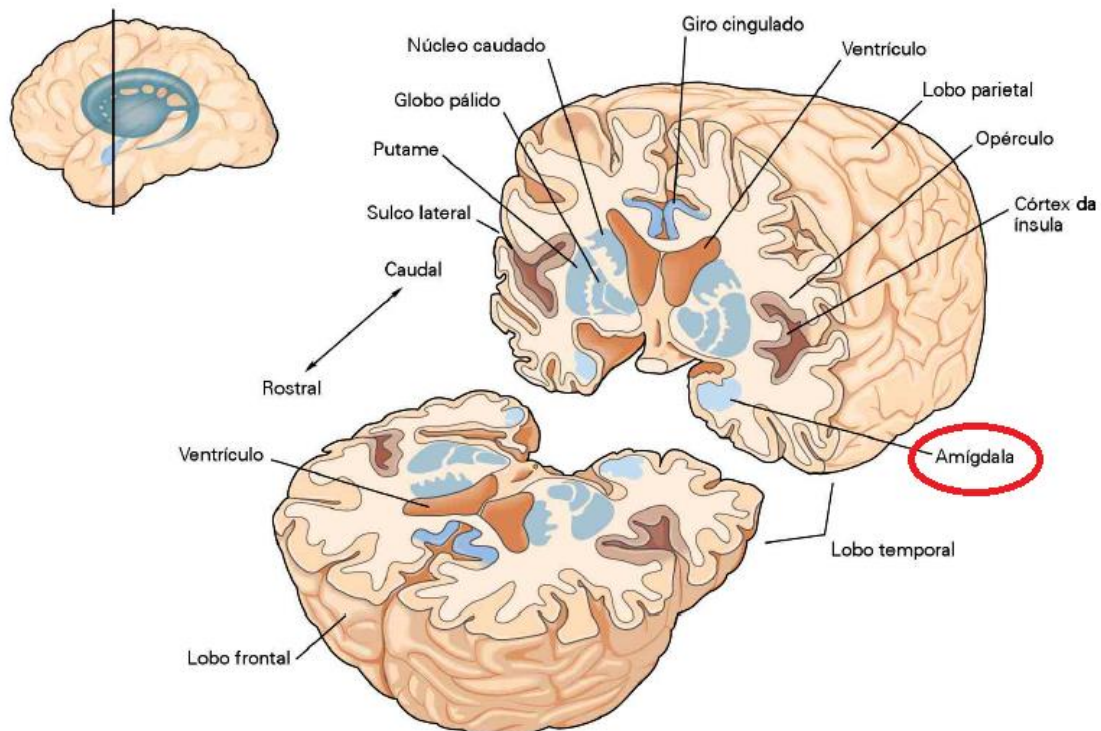
Fonte: Adaptada de SLABBEKOORN, 2019

Nota: Maior intensidade do som e proximidade com a fonte sonora em vermelho. Amarelo e rosa, intensidades moderadas e distâncias maiores. Na periferia dos círculos são mostradas diferentes espécies animais demonstrando que variadas formas de vida são prejudicadas pela poluição sonora.

Os mecanismos pelos quais a PS causa esses efeitos nocivos se baseiam na resposta hormonal e autonômica a eventos estressores. Essa resposta inicia-se com um aumento na atividade das amígdalas cerebrais (AMG) ou corpos amigdaloides em resposta a informações sonoras transmitidas a partir do tálamo auditivo (EGGERMONT, 2014). Situadas no lobo temporal e próximas ao núcleo caudado (figura 10), as AMG são um dos principais componentes do sistema límbico e,

portanto, modulam emoções como medo, agressividade e instintos básicos. As AMG recebem informações de todos os sistemas sensoriais, tendo conexões com numerosas estruturas cerebrais: estria terminal, hipocampo, área septal, giro do cíngulo, bulbo olfatório e hipotálamo, dentre outras (KANDEL, 2014; SILVERTHORN, 2017).

Figura 10- Localização anatômica dos corpos amigdaloides (amígdalas)

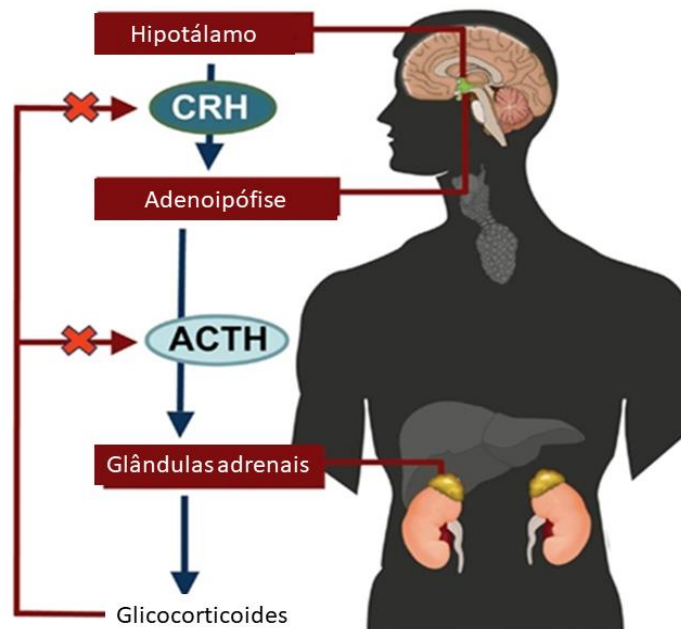


Fonte: KANDEL et al, 2014. Princípios de Neurociências.

A ativação dos corpos amigdaloides pela PS resulta em aumento da atividade do eixo endócrino hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA), o que se deve à conexões das AMG com o hipotálamo (JANKORD; HERMAN, 2008). Essas conexões se dão através de três vias neurais principais: 1) estria terminal – área pré-óptica; 2) amígdalofugal-ventral e 3) núcleo do leito da estria terminal - núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) (ANTONI, 1986; GRAY; CARNEY; MAGNUSON, 1989; SAWCHENKO; SWANSON, 1983). Essa atividade facilitatória das AMG sobre o hipotálamo resulta em aumento na produção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no PVN, o qual possui eferências para a eminência mediana. Portanto, em resposta à eventos estressores - como a poluição sonora - o CRH é liberado na circulação portal

hipotálamo-hipofisária, promovendo a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adenohipófise. O ACTH estimula a hipersecreção de glicocorticoides (GCs) (cortisol, principalmente) pelas glândulas adrenais (figura 11). O cortisol, como os demais GCs, apresenta uma miríade de efeitos sobre diversos sistemas e funções, sendo os principais a regulação do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos e a modulação do sistema imunológico (FELDMAN; CONFORTI; WEIDENFELD, 1995; GRAY; CARNEY; MAGNUSON, 1989; WEIDENFELD; OVADIA, 2017). Entretanto, a ativação sustentada do eixo HHA com manutenção de altos níveis de GCs pode gerar doenças neuropsiquiátricas severas, sobretudo devido a hipotrofia no hipocampo e córtex pré-frontal (HENCKENS et al., 2015; JAFARI et al., 2017; RADLEY et al., 2015).

Figura 11- Eixo hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA)

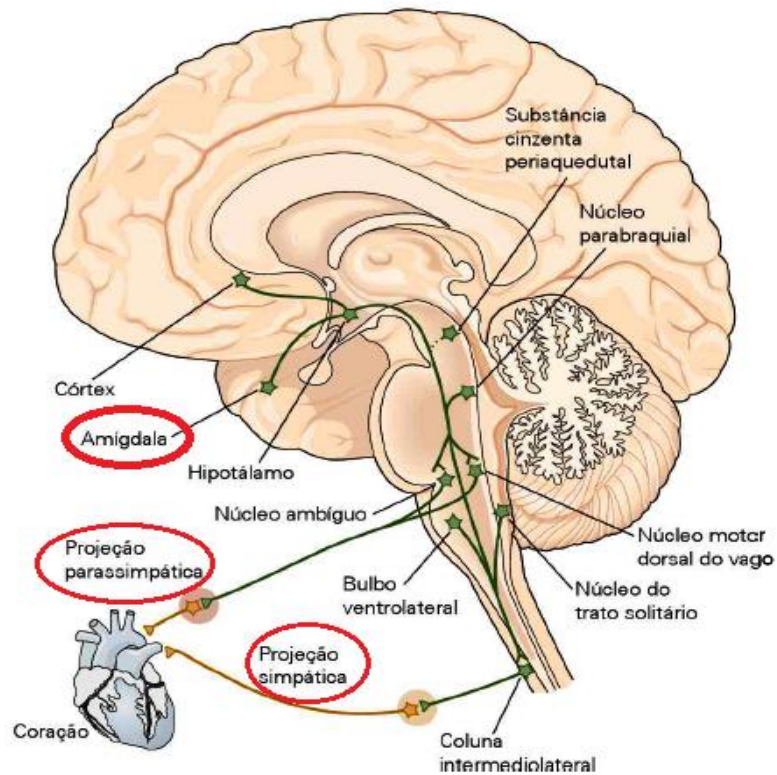


Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hypothalamic-pituitary-adrenal_axis_diagram.jpg

Além desses efeitos neuroendócrinos, a ativação dos núcleos centrais das AMG produz manifestações autonômicas. Essas manifestações neurovegetativas se devem a aferências dos núcleos amigdalinos no hipotálamo (PVN, núcleo lateral e

núcleo arqueado) e o tronco cerebral – onde se encontram neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo (SNA) (figura 12).

Figura 12- Vias eferentes da rede autônoma central



Fonte: KANDEL et al, 2014. Princípios de Neurociências.

Através dessas vias, em resposta a eventos estressores como a PS, as AMG são capazes de promover alterações cardiovasculares e respiratórias – principalmente devido ao aumento no tônus da divisão simpática (APPLEGATE et al., 1983; EGGERMONT, 2014; HAHAD et al., 2019; KANDEL, 2014). O aumento da atividade amigdaliana, a ativação do eixo HHA e as alterações no SNA são capazes de promover variadas alterações fisiológicas visando à manutenção dos parâmetros fisiológicos nos níveis normais. Contudo, tais alterações ocorrendo de forma crônica devido à exposição contínua à PS favorecem o desenvolvimento de hipertensão arterial, enrijecimento vascular, dislipidemia e hiperglicemia persistentes. Além disso, como resultado dessas alterações decorrentes da PS, observou-se maior ocorrência de inflamações e estresse oxidativo, especialmente no sistema cardiovascular e no cérebro (BABISCH, 2003; CAI et al., 2017; FORASTER et al., 2017; HERZOG et al.,

2019; MÜNDEL et al., 2019, 2021; OSBORNE et al., 2020). Desse modo, o prejuízo cognitivo resultante da perda auditiva sensorineural poderia ser atribuído em parte às alterações neuro-hormonais e cardiovasculares resultantes diretamente da PS.

Entretanto, a deficiência auditiva por si só já é fortemente associada a declínio cognitivo e quadros demenciais (LIVINGSTON et al., 2017; MORITA et al., 2019; ZHANG et al., 2022). Tanto é que para cada 10 dB de perda auditiva há um aumento de 20% no risco de desenvolvimento de demências (LIN et al., 2011a). Por isso, a perda auditiva é, potencialmente, o maior fator de risco modificável para o desenvolvimento de prejuízo cognitivo e demências, a despeito de a correlação causal entre essas condições não estar totalmente esclarecida (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2019; LOUGHREY et al., 2018; NADHIMI; LLANO, 2021; SLADE; PLACK; NUTTALL, 2020).

Isto posto, alguns autores definem a surdez como uma “doença do conectoma”, pois ela transcende o sistema auditivo afetando variadas funções cerebrais, incluindo funções cognitivas e límbicas (CIEŚLA; LEWANDOWSKA; SKARŻYŃSKI, 2016; KRAL et al., 2016; WOLAK et al., 2019). Ademais, essa definição se deve ao fato de que o sistema auditivo é parte de um conectoma neural amplo onde há intercâmbio entre centros cerebrais sensoriais, motores, emocionais e cognitivos (CHEN et al., 2015; KRAUS; CANLON, 2012; LESICKO et al., 2016; MANOHAR et al., 2020; MCINTOSH; GONZALEZ-LIMA, 1998; PASCUAL et al., 2015; XU et al., 2016).

1.3 PREJUÍZO COGNITIVO E QUADROS DEMENCIAIS

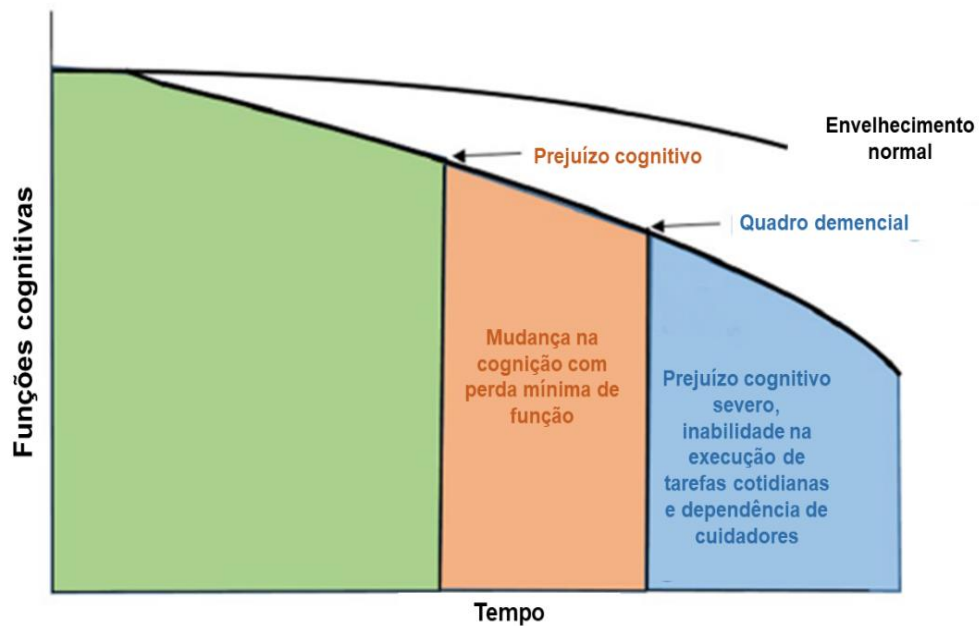
O prejuízo cognitivo (PC) se caracteriza por problemas de raciocínio, concentração, de aprendizado e dificuldade em se lembrar de fatos/acontecimentos. Esse declínio das funções mentais se manifesta em diferentes graus de redução nas habilidades prévias do indivíduo, especialmente a memória e o raciocínio (KNOPMAN et al., 2014; SALTHOUSE, 1996).

O PC pode se manifestar em qualquer idade e ser resultado de variadas condições: síndromes genéticas, exposição pré-natal a drogas, desnutrição, problemas metabólicos, infecções, traumas ou tumores no cérebro, etc. Com o envelhecimento, o PC frequentemente está associado a uma fase pré-demencial sintomática à qual se sucedem quadros demenciais decorrentes de AVC ou doenças

neurodegenerativas – em especial à Doença de Alzheimer (ALBERT et al., 2011; KOLB; WHISHAW, 2009; OGDEN, 1997; ROY, 2013). Nesses casos, enquanto sintoma pré-demencial, o PC apresenta severidade maior do que o prognóstico baseado na reserva cognitiva (capacidade do cérebro de suportar danos decorrentes da senescência ou de processos patológicos sem apresentar PC) (ALBERT et al., 2011; STERN, 2009). Contrariamente, o PC moderado não compromete de maneira decisiva a independência do indivíduo na execução de tarefas domésticas e atividades cotidianas e nem sempre evolui para quadros demenciais (ALBERT et al., 2011; KNOPMAN et al., 2014).

Em geral, os indivíduos acometidos por demências apresentam gradativa dificuldade no exercício de atividades profissionais, domésticas e interações sociais. Nos estágios mais avançados, além do PC severo, há graves sintomas neuropsiquiátricos (como transtornos de personalidade), desorientação no espaço-tempo, amnésia e, conseqüentemente, dependência de cuidadores (GALE; ACAR; DAFFNER, 2018; SCHNEIDER et al., 2007). Ademais, essas doenças neurodegenerativas frequentemente promovem uma redução na expectativa de vida (FIEST et al., 2016; JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2019). O diagnóstico clínico das demências é feito a partir de uma cuidadosa anamnese, exames físicos, imagenológicos e neurocognitivos, onde são testadas memória, atenção, linguagem e habilidades visuoespaciais (HUGO; GANGULI, 2014). Em alguns casos, exames para detecção de biomarcadores de neurodegeneração e de proteínas aberrantes também são utilizados (ALBERT et al., 2011; JACK JR et al., 2011; SPERLING et al., 2011). Na figura 13 está ilustrada a progressão nas funções cognitivas durante a senescência e diante da incidência de PC e quadros demenciais.

Figura 13- Trajetória cognitiva durante o processo de senescência.



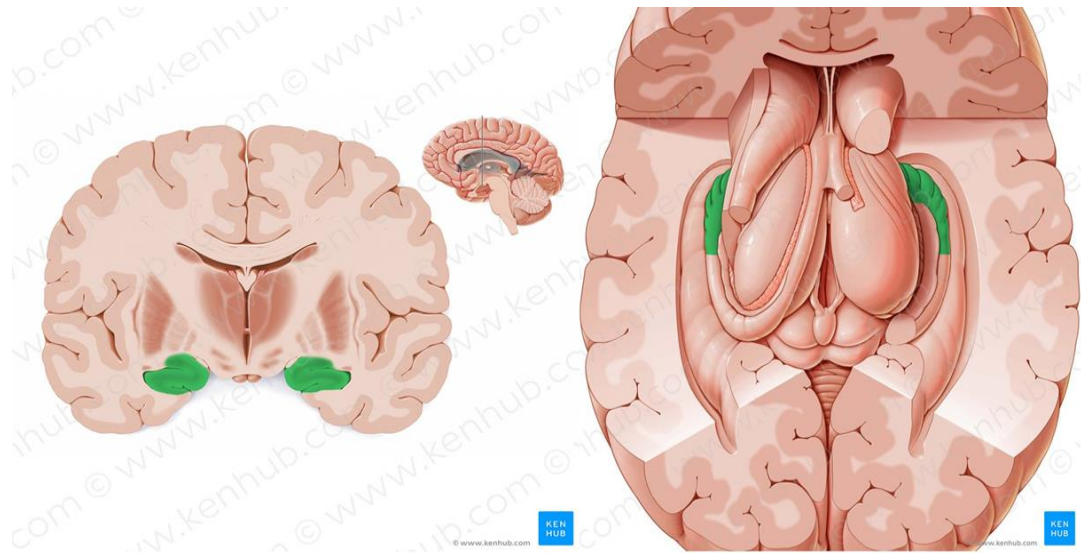
Fonte: Adaptada de (POWELL et al., 2021)

1.4 O HIPOCAMPO

Haja vista que a integridade morfofisiológica do hipocampo é indispensável para o funcionamento adequado das funções cognitivas, distúrbios cognitivos costumam estar vinculados às alterações patológicas hipocampais (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPPEL, 2017; GEINISMAN et al., 1995). Por isso, a hipotrofia hipocampal, detectável por meio de ressonância magnética, é frequentemente utilizada como um biomarcador patológico de PC e quadros demenciais como a Doença de Alzheimer (ANAND; DHIKAV, 2012; ANTONI, 1986; CAILLAUD et al., 2020; CHERBUIN et al., 2015; DU et al., 2001; PRICE et al., 2001).

O hipocampo (do grego “hippos”, que significa cavalo, e “kamos”, monstro marinho) é uma estrutura encefálica de formato semelhante a um cavalo-marinho. Essa estrutura é considerada uma extensão do córtex temporal e um importante componente do sistema límbico, juntamente com as AMG, a área septal e o giro do cíngulo (ANDERSEN et al., 2009). Anatomicamente o hipocampo forma as paredes mediais dos cornos inferiores dos ventrículos laterais (figura 14).

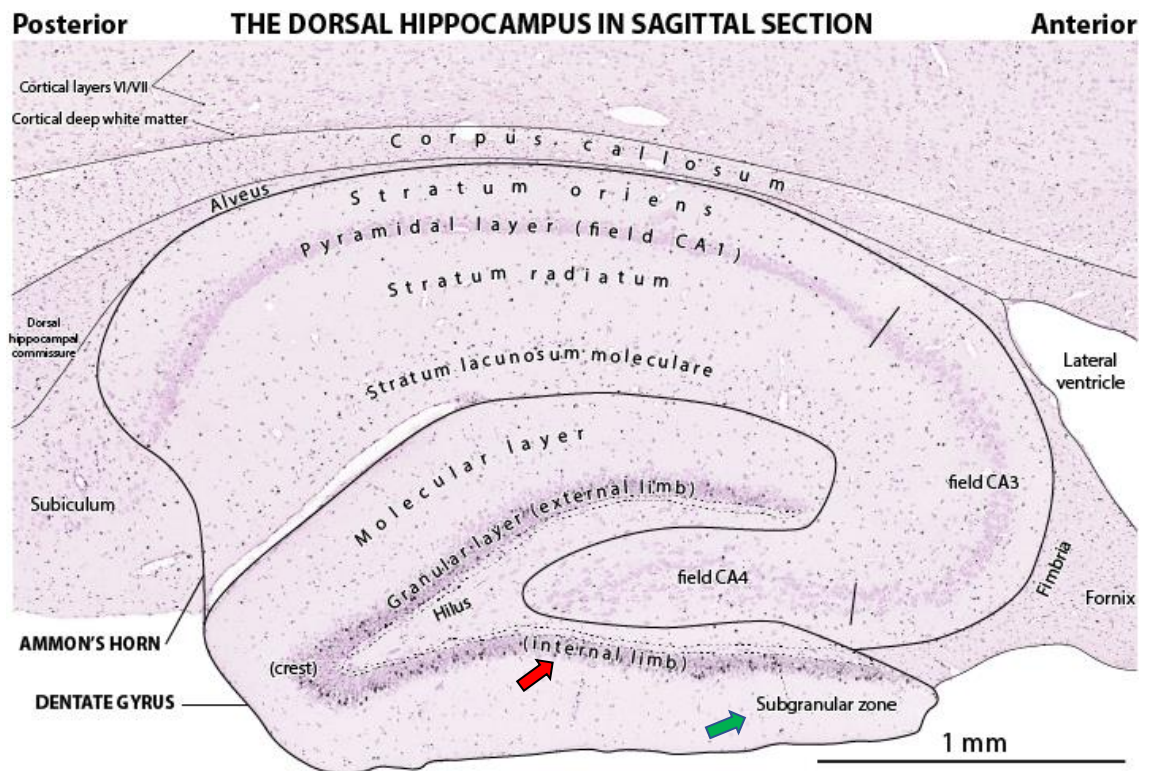
Figura 14- Hipocampo: visão anatômica rostral e superior, respectivamente



Fonte: Adaptado de <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/hipocampo-anatomia-e-funcoes>.

O hipocampo contém duas partes principais: os *cornu ammonis* (CA) 1, 2, 3 e 4 e o giro denteado (DG) - região onde ocorre fisiologicamente neurogênese durante a fase adulta. Continuamente, esses novos neurônios se originam a partir de células precursoras na zona subgranular do DG e migram para a camada granular (figura 15), seus dendritos crescem em direção à camada molecular e enviam seus axônios para CA3. Desse modo, os novos neurônios se integram à circuitaria hipocampal participando nas funções de aprendizado e memória (BELARBI; ROSI, 2013; GONÇALVES; SCHAFFER; GAGE, 2016; SHEN et al., 2021).

Figura 15- Secção sagital do hipocampo dorsal: visão histológica

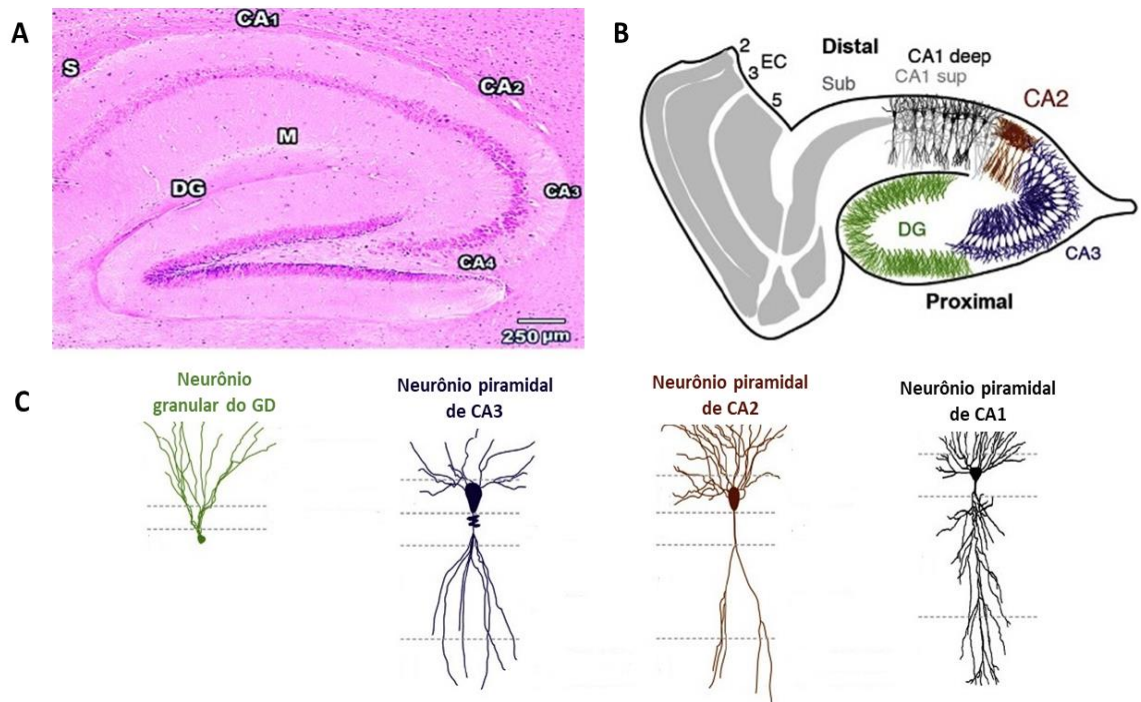


Fonte: <https://braindevelopmentmaps.org/home/brain-map-sets/postnatal-neurogenesis-in-the-developing-hippocampus/>

Nota: A seta verde aponta para a zona subgranular no DG onde ocorre a neurogênese hipocampal; a seta vermelha aponta a camada granular interna para onde migram esses novos neurônios.

Alguns neuroanatomistas utilizam o termo “formação hipocampal”, acrescentando aos CAs e ao DG o subículo (SUB) e a área entorrinal ou córtex entorrinal (EC) (figuras 16 e 17) (ANAND; DHIKAV, 2012). Cada uma dessas subáreas hipocampais contém pequenos neurônios granulares (no caso do DG) ou neurônios piramidais glutamatérgicos com diferentes tamanhos de corpo celular e ramificação colateral (nas demais regiões) (figura 16 C), além de interneurônios inibitórios diversos (ANDERSEN et al., 2009; FREUND; BUZSÁKI, 1996; PIGNATELLI; ROCKLAND, 2020).

Figura 16- Formação hipocampal: visão histológica (A) e organização estrutural (B e C)

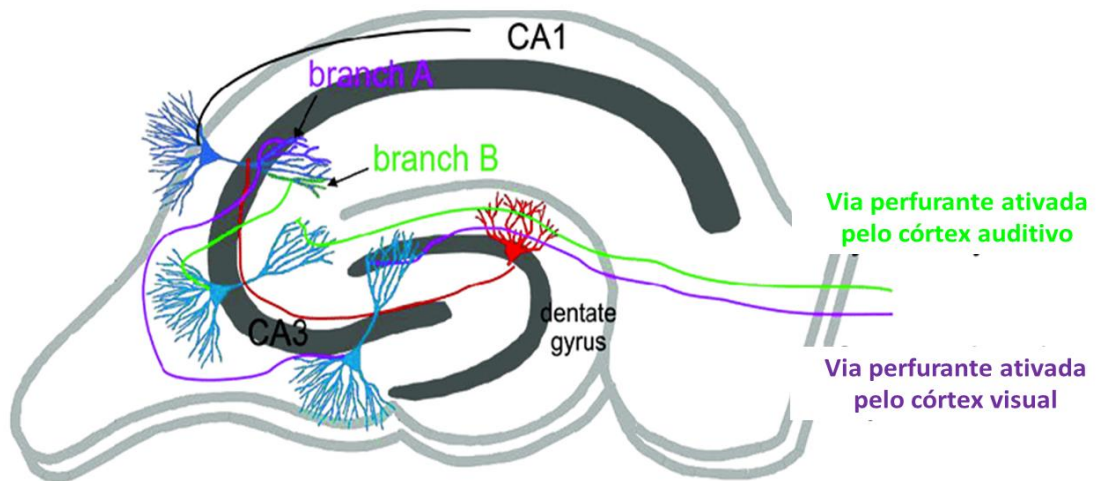


Fonte: Adaptado de (GHONEIM et al., 2015; PIGNATELLI; ROCKLAND, 2020)

Nota: Em (A), “S” se refere ao subículo e “M” à camada molecular dos CAs e do DG; em (C) “GD” se refere ao giro denteado (DG).

O hipocampo recebe aferências (córtex entorrinal, área septal, córtex pré-frontal, giro cingulado anterior, principalmente) e emite eferências para diversas regiões cerebrais, como hipotálamo, córtex entorrinal, córtex pré-frontal e córtex do cíngulo, dentre outras (ANDERSEN et al., 2009; PIGNATELLI; ROCKLAND, 2020). Uma das principais comunicações do hipocampo é com o córtex entorrinal. No córtex entorrinal chegam aferências de variadas áreas corticais (parietal, temporal e occipital, por exemplo) e modalidades sensoriais, sendo que através da via perfurante todas essas informações são conduzidas até o hipocampo. Em resumo, as informações entram pelo DG e, a partir dele, fibras musgosas carregam a informação até os neurônios piramidais de CA3. A partir desses neurônios, a informação é conduzida através dos ramos de Schaffer até CA1 (DANIEL; DAVID, 1998) (figuras 16 e 17). Ademais, foram descritas projeções longitudinais monossinápticas do DG para CA2 (KOHARA et al., 2014).

Figura 17- Conexões hipocampais



Fonte: Adaptado de (BRANDALISE, 2016).

Nota: Células do EC ativadas por estímulos auditivos (verde) ou visuais (roxo) através da via perforante fazem conexões no DG e em CA3.

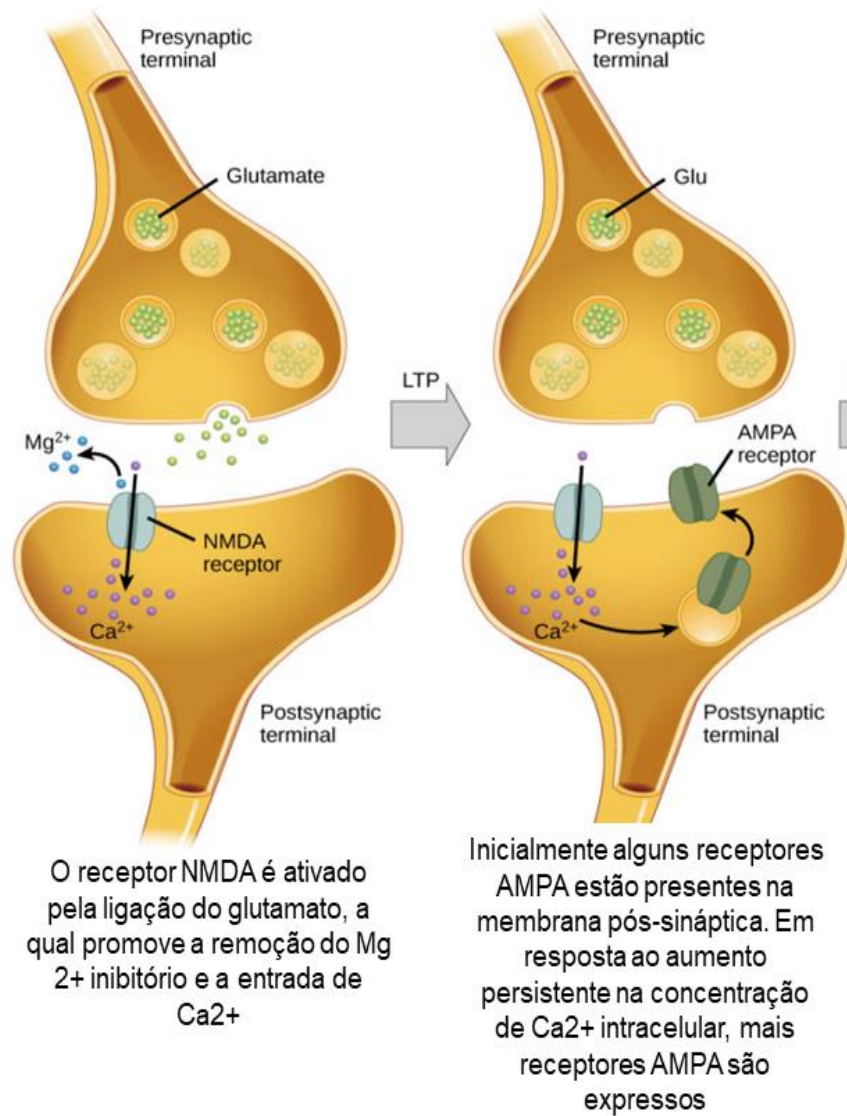
Fibras musgosas dos neurônios granulares do DG efetuam neurotransmissão tanto glutamatérgica quanto GABAérgica (SANDLER; SMITH, 1991), ao passo que interneurônios inibitórios hipocampais apresentam neurotransmissão GABAérgica (PELKEY et al., 2017). Aferências da área septal para o hipocampo, por sua vez, são colinérgicas (BLUSZTAJN; RINNOFNER, 2016; ZHANG et al., 2022). Porém, a maioria das conexões hipocampais, incluindo as vias neuronais entre o hipocampo e o EC e as vias de Schaffer, apresenta neurotransmissão glutamatérgica (WHITE et al., 1977; ZHONG et al., 2006). Essas vias neuronais entre o hipocampo e o EC são essenciais para as variadas funções hipocampais como aprendizado, formação de memória, navegação espacial, comportamento emocional e regulação de funções hipotalâmicas (ANAND; DHIKAV, 2012; KOEHL; ABROUS, 2011; MORGADO-BERNAL, 2011; STELLA et al., 2012; TOYODA et al., 2011). Além disso, a conexão hipocampal-entorrinal está implicada nos comportamentos guiados pela memória (ARONOV; NEVERS; TANK, 2017).

Já foi proposto que as regiões mais ventrais do hipocampo seriam responsáveis por intermediar as respostas emocionais devido à quantidade de aferências e eferências entre o hipocampo ventral, as AMG e núcleos endócrinos e autonômicos

no hipotálamo. Por sua vez, a região dorsal seria a protagonista nas funções de consolidação da memória e aprendizado (CANTERAS; SWANSON, 1992; RISOLD; SWANSON, 1996; STRANGE et al., 2014; VAN GROEN; WYSS, 1990). É postulado que o papel hipocampal na memória e na aprendizagem dependem de um fenômeno chamado potenciação de longo prazo (*Long Term Potentiation*, LTP) (BLISS; LØMO, 1973; MAYFORD; SIEGELBAUM; KANDEL, 2012).

O LTP é uma forma de plasticidade sináptica onde há um aumento na amplitude dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) de longa duração causado por estímulos sucessivos de alta frequência (tétano). Ou seja, há um aumento duradouro na transmissibilidade do impulso neuronal entre dois neurônios sendo esse aumento resultado da estimulação repetida (BLISS; COLLINGRIDGE, 1993). Desse modo, o LTP é um fenômeno neuroplástico atividade-dependente que requer a “cooperação” de vários PEPS (por meio de somação espacial ou temporal), gerando potenciais de ação que despolarizam os dendritos e permitem a abertura dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, que são permeáveis ao cálcio, e seu influxo ativa diversos mecanismos intracelulares. Isso resulta no fortalecimento das sinapses envolvidas (LÜSCHER; MALENKA, 2012), sendo o aumento na condutância e na expressão de receptores glutamatérgicos AMPA uma das principais alterações moleculares do LTP (figura 18).

Figura 18- Potenciação de longo prazo (LTP) e aumento na expressão de receptores AMPA



Fonte: Adaptado de <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology2/chapter/synaptic-plasticity/>

O hipocampo está funcionalmente conectado à via auditiva central também de forma indireta a partir de aferências do córtex pré-frontal medial, ínsula e AMG; e também por meio de eferências às AMG e ao córtex auditivo através do córtex entorrinal (ANDERSEN et al., 2009; KRAUS; CANLON, 2012). A função hipocampal pode ser afetada tanto pela exposição a sons quanto pela privação sonora (ANGELUCCI et al., 2007; DRAGO et al., 1996; GOBLE; MØLLER; THOMPSON, 2009). Inclusive, um trabalho recente demonstrou que camundongos com perda

auditiva condutiva e, portanto, menor aferência auditiva no hipocampo apresentaram prejuízo significativo na neurogênese (KURIOKA; MOGI; YAMASHITA, 2021). Tal fato se deve, em parte, pela conexão hipocampo-córtex auditivo a qual é constituída pelas numerosas eferências hipocampais para o córtex auditivo (CENQUIZCA; SWANSON, 2007) e também pelas eferências do córtex auditivo para o hipocampo, que podem ser diretas ou indiretas (via córtex parahipocampal, córtex pré-frontal medial, ínsula e/ou AMG) (KRAUS; CANLON, 2012; MOHEDANO-MORIANO et al., 2007; MUNOZ-LOPEZ; MOHEDANO-MORIANO; INSAUSTI, 2010; ZHANG et al., 2019).

2 POLUIÇÃO SONORA E PERDA AUDITIVA PODEM LEVAR A PREJUÍZO COGNITIVO E QUADROS DEMENCIAIS?

2.1 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E MORFOFUNCIONAIS NO CÉREBRO DECORRENTES DE RUÍDOS E PERDA AUDITIVA

A partir da orelha média, os impulsos nervosos gerados pelo som podem ser transmitidos através da via do lemnisco ascendente, colículo inferior, córtex auditivo e deste para o hipocampo (MOXON et al., 1999). Diversos estudos demonstraram que o hipocampo é particularmente responsivo a estímulos auditivos e, por conseguinte, passível de sofrer os efeitos deletérios da PS (BICKFORD-WIMMER et al., 1990; EHLERS et al., 1994; KRAUS et al., 2010; SAKURAI, 2002). Cui et al (2009) demonstraram que a ratos adultos expostos cronicamente (30 dias) a ruídos de 100 dB apresentaram redução no aprendizado espacial e na memória – o que se explicaria, em parte, pela excitotoxicidade e redução de receptores glutamatérgicos no hipocampo. Nesse trabalho propôs-se que alterações na atividade (produção, liberação e/ou expressão de receptores) de neurotransmissores aminoácidos (GABA e glutamato) no hipocampo seria o mecanismo primordial do PC causado por ruído (CUI; WU; SHE, 2009). Mesmo a exposição subcrônica (15 dias) de ratos adultos a ruídos de alta intensidade (126 dB) causa uma supressão prolongada na neurogênese hipocampal – sendo esse fenômeno uma resposta adaptativa aos desafios ambientais (LLEDO; ALONSO; GRUBB, 2006). Essa supressão da neurogênese seria tanto devido a hiperestimulação anormal do cérebro resultante do ruído quanto da atividade hipocampal alterada em consequência de algum grau de perda auditiva (KRAUS et al., 2010). Do mesmo modo, a exposição breve de camundongos adultos a sons de elevada intensidade (123 dB), induz à redução na neurogênese e na diferenciação de neurônios hipocampais, além de déficits no aprendizado e na memória dos animais (JÁUREGUI-HUERTA et al., 2011; LIU et al., 2016), os quais seriam uma consequência direta da PASN. Logo, a neurogênese hipocampal seria particularmente sensível às aferências auditivas (KIRSTE et al., 2015).

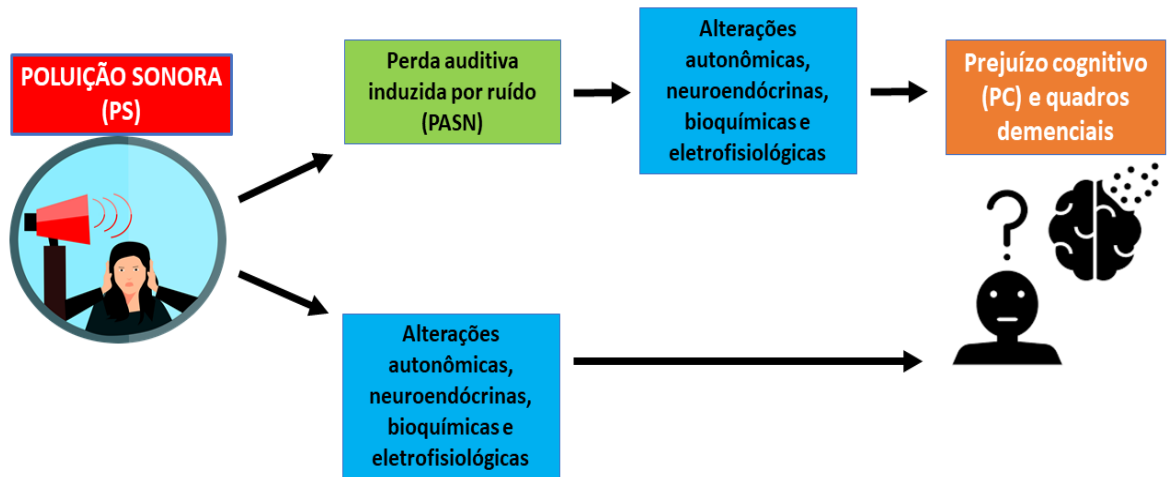
O declínio na neurogênese e a redução da capacidade cognitiva observados durante o envelhecimento estão intimamente vinculados: modelos animais de demência apresentam interrupção no processo neurogênico hipocampal. Por isso, é consenso que a redução na neurogênese é um mecanismo chave para o

desenvolvimento de PC e demências (APPLE; SOLANO-FONSECA; KOKOVAY, 2017; HOLLANDS; BARTOLOTTI; LAZAROV, 2016; TOBIN et al., 2019).

O PC pode ser resultado direto da deficiência auditiva ou indireto, por meio dos variados efeitos deletérios da PS sobre o organismo (figura 19). No primeiro caso, com a perda auditiva resultante da PS há redução de aferências auditivas para regiões cognitivas do cérebro (KRAUS; CANLON, 2012; LIU et al., 2016). Variados estudos com animais demonstraram que o empobrecimento de aferências auditivas, assim como lesões cocleares, podem gerar alterações neuropatológicas no cérebro (PARK et al., 2018; XIE, 2016), pois a neuroplasticidade dependente de estímulos sensoriais é uma propriedade fundamental do cérebro para a memória e o aprendizado. Esse é um dos exemplos da lei do uso e desuso de Lamarck (GUERRA-CARRILLO; MACKEY; BUNGE, 2014; KLEIM; JONES, 2008; UCHIDA et al., 2019).

No segundo caso, onde o PC está relacionado sobretudo à PS, diversos trabalhos apontam o distresse e aumento no estresse oxidativo, resultantes da exposição à ruídos, como os principais elementos promotores de neurodegeneração em núcleos auditivos e regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas (CHANG; MERZENICH, 2003; CHENGZHI et al., 2011; CUI; WU; SHE, 2009; HIRANO et al., 2006). O cérebro é particularmente sensível a danos por estresse oxidativo, principalmente porque esse órgão demanda muito oxigênio; tem altos níveis de ferro e ácidos graxos; e baixa atividade de enzimas antioxidantes (CHEN et al., 2010b; MOLINA et al., 2019; ROMERO et al., 2015; TEN; STARKOV, 2012). Por outro lado, é possível que os efeitos deletérios da PASN e da PS sobre a cognição (figura 19) sejam somatórios: isso explicaria, por exemplo, o fato de veteranos de guerra, expostos a explosões e ruídos de tiro, apresentarem frequentemente tanto PASN quanto algum grau de PC/problemas de memória (BELANGER et al., 2009; CAVE; CORNISH; CHANDLER, 2007; PJ; JA; TL, 2009).

Figura 19- Poluição sonora, perda auditiva e prejuízo cognitivo



Fonte: Do autor, 2022.

Os efeitos danosos da PS sobre o sistema nervoso central (SNC) - especialmente o hipocampo e a memória/aprendizado a ele relacionados - se notam mesmo a intensidades de ruído consideradas relativamente seguras, como abaixo de 80 dB, e com exposições não-contínuas (GOURÉVITCH et al., 2014; ZHANG et al., 2021b). Em experimentos com animais jovens, a exposição prolongada a esses níveis promoveu significativa desorganização tonotópica cortical (CHANG; MERZENICH, 2003; SANES; WOOLLEY, 2011). Ruídos de intensidade moderada (80 dB) também são capazes de induzir em animais jovens elevado estresse oxidativo no colículo inferior, córtex auditivo e principalmente no hipocampo, o qual também apresentou hiperfosforilação de proteína Tau – o que pode danificar o citoesqueleto neuronal e levar à morte celular (CHENG et al., 2011). Alguns trabalhos apontam que animais adultos também estão sujeitos a alterações no processamento auditivo central decorrentes de ruídos não-traumáticos (NORËA et al., 2006; PIENKOWSKI; MUNGUIA; EGGERMONT, 2011). Tais alterações neuroplásticas seriam inicialmente consequência de uma redução na eficiência sináptica de partes centrais do processamento auditivo como um “esforço homeostático” para compensar o excesso de estímulo sonoro (BURRONE; MURTHY, 2003; DEAN; HARPER; MCALPINE, 2005; MARDER; GOAILLARD, 2006). Alterações neuroplásticas negativas permanentes abrangendo córtex auditivo, corpo geniculado medial e colículo inferior também foram observadas em camundongos adultos expostos na infância (14 dias de vida) a ruídos intensos (125 dB) e curtos. Essas alterações neuroplásticas negativas

devido à exposição à PS em um período crítico do desenvolvimento das vias auditivas dos animais perduraram na fase adulta (OUDA et al., 2016).

Mudanças neuroplásticas decorrentes da exposição à ruídos de alta intensidade também foram observadas em outras regiões cerebrais além do hipocampo e das vias auditivas centrais. Alterações no cerebelo, no corpo estriado e também no hipocampo de ratos Wistar também foram descritas (FRENZILLI et al., 2017). Esses animais foram expostos a ruídos de 100 dB por 12 horas e submetidos a análises de integridade de DNA, de níveis de neurotransmissores monoamínicos e de morfologia. Observou-se: perda significativa na integridade do DNA nas três regiões analisadas; redução na dopamina (DA) estriatal e na noradrenalina (NA) hipocampal e cerebelar; e redução de neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriatal. Tais resultados podem elucidar parte dos mecanismos envolvidos no PC induzido por PS, pois a redução na atividade da NA hipocampal, bem como a neurodegeneração no hipocampo, ocorrem em diversas desordens neuropsiquiátricas (FRENZILLI et al., 2017; FUCHS et al., 2004; RAMOS; ARNSTEN, 2007). Zhang et al (2019) investigaram alterações na neurotransmissão hipocampal resultantes da exposição à ruídos. Entretanto, nesse trabalho de 2019 foram utilizados porquinhos-da-Índia com exposição única e unilateral a ruídos de 97 dB e o foco investigativo foi na neurotransmissão colinérgica. Os autores observaram significativa redução na densidade de aferências colinérgicas no DG, CA3 e CA1 em ambos os lados do hipocampo duas semanas após a superexposição sonora (ZHANG et al., 2019). Sendo a acetilcolina um neurotransmissor essencial nos processos hipocampais de construção de memória e aprendizado, esse fenômeno também poderia contribuir para o PC causado pela poluição sonora (ZHANG et al., 2019). Essa redução das aferências colinérgicas somada à depleção monoaminérgica no cerebelo e no estriado descrita por Frenzilli et al (2017) poderiam explicar o declínio da função espacial em camundongos com PASN observado por Liu et al (2018).

Liu et al (2018) expuseram camundongos CBA a uma sessão única de ruído de alta intensidade (123 dB por 2 horas). A perda auditiva nesses animais foi confirmada por avaliação da resposta do tronco cerebral auditivo (ABR). Os animais com PASN apresentaram piores resultados no teste do labirinto aquático de Morris, o que sugeriu redução nas habilidades cognitivas e de localização. Em adição, por meio do método de marcação neuronal de Golgi-Cox, observou-se que os camundongos com PASN apresentaram reduzida taxa de neurogênese - como também observado por Liu et al

(2016) - e menor arborização dendrítica no hipocampo. Reduções na densidade de espinhas dendríticas de neurônios hipocámpais também foram descritas em animais com perda auditiva condutiva temporária não induzida por ruído (DONG et al., 2018; ZHAO et al., 2018). Em conjunto, esses resultados sugerem que o PC seja uma consequência da perda auditiva independente do distresse causado pela PS. Os autores sugeriram, inclusive, que a redução das aferências auditivas no hipocampo em consequência da PASN seriam o gatilho para o declínio cognitivo – corroborando a hipótese de Kraus e Canlon, 2012, por exemplo (KRAUS; CANLON, 2012; LIU et al., 2018).

Fernandez-Quezada et al (2019) também investigaram a complexidade dendrítica, além dos níveis séricos de pró-BDNF e da expressão de c-FOS no hipocampo de ratos após exposição prolongada à PS (sons de intensidade entre 70 e 103 dB mimetizando ruídos ambientais antropogênicos). O aumento na expressão de c-Fos ocorre mediante a entrada de íons cálcio promovida pela ativação de receptores glutamatérgicos NMDA e canais de cálcio voltagem-dependentes. Essa entrada de cálcio ocorre durante disparos de potenciais de ação – por isso a expressão de c-Fos é considerada um marcador de ativação neuronal (DRAGUNOW; FAULL, 1989; HUDSON, 2018). Observou-se aumento na expressão de c-Fos no córtex auditivo 2 h após exposição, mas esse aumento foi gradativamente diminuindo ao longo de 21 dias. No hipocampo ocorreu o contrário: a maior expressão de c-Fos foi observada 21 dias pós-exposição. Na análise da complexidade dendrítica por meio do método de Golgi-Cox, não houve diferença no grau de arborização dos neurônios do córtex auditivo dos animais expostos a ruídos comparados ao grupo-controle (FERNANDEZ-QUEZADA et al., 2019). Entretanto, observou-se intensa redução na complexidade dendrítica de neurônios hipocámpais – mesmo fenômeno outrora descrito em outros trabalhos (BOSE et al., 2010; LIU et al., 2018; OUDA et al., 2016) e que pode explicar os déficits no aprendizado e na memória decorrentes da PS (JAUREGUI-HUERTA et al., 2015; MANIKANDAN et al., 2006). Desse modo, a se considerar que o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) promove a sobrevivência neuronal, o aumento nos níveis de pró-BDNF observado nos animais expostos à PS seria uma tentativa de adaptação aos efeitos nocivos do ruído. Diferentemente de outros autores (KRAUS; CANLON, 2012; LIU et al., 2018), Fernandez-Quezada et al (2019) sugerem que o PC seria um efeito direto da PS, independente da ocorrência de perda auditiva.

Um dos efeitos da PS e do distresse por ela causado é uma hiperativação do eixo HHA com consequente aumento nos níveis séricos de GCs (DE BOER; VAN DER GUGTEN; SLANGEN, 1989; SAMSON et al., 2007). A se considerar a abundância de receptores para GCs no hipocampo, esses hormônios poderiam intermediar o efeito direto da PS sobre a cognição (independente da PASN), haja vista o efeito supressor dos GCs sobre a neurogênese (ALAHMED; HERBERT, 2008; CAMERON; GOULD, 1994; KRAUS et al., 2010) e o LTP hipocampais (KIM; HALLER, 2007; MAGGIO; SEGAL, 2010). Todavia, Hayes et al (2019) investigaram se esse seria o mecanismo pelo qual a PASN causada por ruídos traumáticos gera redução na neurogênese hipocampal. Para tanto, ratos Sprague Dawley adultos foram expostos a ruídos de 126 db por 2 horas. A perda auditiva nos animais do grupo-teste foi confirmada por análises otoacústicas e ABR; realizaram-se quantificação de níveis séricos de corticosterona e da expressão de receptores para mineralocorticoides e GCs no hipocampo (por meio de imunistoquímica). O grupo-teste apresentou elevação na corticosteronemia até 1 semana pós-exposição, demonstrando ativação persistente do eixo HHA e em consoante com estudos anteriores (JAFARI et al., 2017; JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2018). Além disso, observou-se aumento na expressão de receptores para GCs no DG a qual persistiu por até 10 semanas pós-exposição. Esses resultados sugerem que o distresse causado tanto pela PS quanto pela PASN seria o principal promotor de desordens em regiões cerebrais vinculadas à cognição, como o hipocampo (GARNEFSKI; KRAAIJ, 2012; GOMAA et al., 2014; HAYES et al., 2019; HÉBERT; LUPIEN, 2007). Logo, reforça-se a hipótese de que os efeitos deletérios direto e indireto (dependente da PASN) da PS sobre a cognição seriam somatórios.

Um trabalho de 2020 apontou que a exposição de ratos Wistar adultos a ruídos de 100 dB por 10 dias, 1 hora diária, promove alterações estruturais no hipocampo, corpo geniculado medial e AMG, bem como comportamento ansioso. No entanto, testes comportamentais não acusaram alterações no aprendizado ou atividade locomotora (ZHVANIA et al., 2020). Contrariamente, diversos trabalhos descreveram alterações no aprendizado e/ou na atividade locomotora em consequência da PS/PASN (FRENZILLI et al., 2017; HAYES et al., 2019; LIU et al., 2016, 2018; MOLINA et al., 2019; TAMURA et al., 2012; UCHIDA et al., 2019; WOLAK et al., 2019). Outrossim, Manohar et al (2020) investigaram os efeitos de ondas de choque sobre o aprendizado e a memória espacial de ratos Sprague-Dawley adultos, bem como sobre a neurogênese hipocampal. Os animais do grupo-teste foram expostos a 6 ondas de

choque sucessivas, com pico de pressão equivalente à intensidade sonora de 185 dB – a PASN severa resultante foi confirmada por análises de potencial de ação composto (CAP), o qual avalia as eferências cocleares (CHEN et al., 2010a). Os resultados da marcação imunoistoquímica para doublecortina (DCX), BrDU e NeuN apontaram redução na proliferação e diferenciação celular hipocampais nos ratos do grupo-teste em comparação ao controle. Essas alterações histológicas hipocampais nos animais com PASN seriam uma das causas das dificuldades de aprendizado, navegação espacial e retenção de memória apontadas pelos testes comportamentais (labirinto aquático de Morris e labirinto em cruz elevada) (MANOHAR et al., 2020). Não obstante, mudanças patológicas na cóclea e a elevação nos níveis de GCs causados pelo ruído e as ondas de choque contribuiriam para a redução na neurogênese hipocampal, levando ao PC observado nos ratos do grupo-teste (CAMERON; GOULD, 1994; HAYES et al., 2019; KRAUS et al., 2010; MANOHAR et al., 2020).

Em estudos com seres humanos, outra variável a se considerar quanto aos efeitos neuroplásticos da PASN é em que fase da vida o indivíduo desenvolve essa deficiência: antes ou depois do desenvolvimento da linguagem, ou seja, pré ou pós-lingual, respectivamente. O desenvolvimento de algumas funções sensoriais e cognitivas depende de estímulos sensoriais (DAW, 2009; FRIEDERICI, 2012; KRAL, 2013), caso haja interrupção desses estímulos durante fases críticas do neurodesenvolvimento (principalmente na infância) há, em consequência, uma reorganização neuronal permanente (CARDON; CAMPBELL; SHARMA, 2012; FRIEDMANN; RUSOU, 2015; VOSS, 2013). Um estudo com humanos realizou ressonância magnética em 20 indivíduos com PASN em variados graus de severidade pré ou pós-lingual (WOLAK et al., 2019). A análise dos resultados indicou que pessoas com PASN pré-lingual apresentavam aumento na conectividade funcional dentro do cerebelo, córtices visual e parietal. Isso demonstra uma compensação multissensorial no cérebro precocemente privado de estímulos sonoros. Outros estudos fornecem dados semelhantes quanto a compensação multissensorial na PASN pré-lingual, contudo demonstraram envolvimento do córtex auditivo no processamento de estímulos táteis e no de visuais (KARNS; DOW; NEVILLE, 2012; VACHON et al., 2013). Por outro lado, quando comparados aos pacientes com PASN pré-lingual, aqueles com a deficiência pós-lingual apresentaram aumento de conectividade funcional principalmente no córtex parietal e hipocampo. Portanto, a depender de quando a PASN se desenvolve, se antes ou após o desenvolvimento da fala, há

alterações neuroplásticas em diferentes regiões encefálicas envolvidas na visão, cognição bem como na função sensorimotora (KNUDSEN, 2007; ROSEMAN; THIEL, 2019; WOLAK et al., 2019; XU et al., 2019).

O estímulo intelectual (que gera aumento na reserva cognitiva) ou enriquecimento ambiental, no caso de animais, também pode interferir nos efeitos nocivos da PS sobre as funções cognitivas, independente da ocorrência de PASN. Molina et al (2019) expuseram ratos de 7 (PND7) e 15 (PND15) dias de vida a níveis moderados de ruído (95 a 97 dB, por 2 h) uma vez ou por 5 dias. Essa exposição desencadeou alterações comportamentais relacionadas ao hipocampo bem como sinais de estresse oxidativo aumentado por vários dias pós-exposição. A manutenção desses animais por 1 semana em gaiolas ambientalmente enriquecidas demonstrou ser capaz de prevenir algumas dessas alterações – em especial em animais mais jovens (GONG et al., 2018; SMITH et al., 2018). Com isso, o grupo experimental PND7 colocado em gaiolas enriquecidas apresentou melhores resultados nos testes de campo aberto e labirinto em cruz elevada, ao passo que os resultados dos níveis de tioredoxinas Trx-1 e Trx-2 (antioxidantes endógenos) variaram conforme o esquema de exposição (MOLINA et al., 2019). Em trabalho subsequente, esse mesmo grupo de pesquisa objetivou investigar se a exposição precoce a ruído poderia alterar o estado oxidativo (níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), Trxs e atividade da catalase); a neurotransmissão aminoacidérgica (glutamato e GABA) no hipocampo e se a manutenção dos animais em ambiente enriquecido seria neuroprotetora contra esses efeitos. Molina et al (2021) demonstraram haver alterações no estado oxidativo e na neurotransmissão aminoacidérgica hipocampais corroborando outros trabalhos (CUI; WU; SHE, 2009; CUNHA et al., 2019; ZHANG et al., 2021a) . Essas alterações, por sua vez, variaram conforme a idade em que os animais foram expostos (PDN7 ou PDN15), a frequência de exposição e o tempo pós-exposição. Todavia, os animais mais jovens, PDN7, foram mais vulneráveis ao estresse oxidativo hipocampal decorrente de ruído, conforme já apontado por outros estudos (KHAZEN et al., 2018; LUINE et al., 2007). Como no trabalho de 2019 (MOLINA et al., 2019), a manutenção dos animais por uma ou duas semanas em ambientes enriquecidos demonstrou efeitos neuroprotetores (MOLINA; BUJÁN; GUELMAN, 2021).

A fim de se determinar quais dessas alterações morfofuncionais e bioquímicas relacionadas ao PC podem ser relacionada diretamente à perda auditiva, eliminando a variável do distresse causado pelo ruído, são essenciais investigações utilizando

modelos animais de perda auditiva condutiva e de perda auditiva causada por drogas ototóxicas, por exemplo. Camundongos C57BL6 adultos tratados com kanamicina e furosemida, drogas que induzem rapidamente a uma severa PASN, demonstraram alterações bioquímicas e histológicas no hipocampo – incluindo redução na neurogênese (SHEN et al., 2021). Análises de imunistoquímica/imunofluorescência, *western blot* e comportamentais revelaram: redução na marcação por DCX no DG (o que indica menor neurogênese); aumento no nível de fosforilação da proteína Tau (p-Tau), o que pode ter levado à fragmentação e espessamento de neurofibrilas; aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e ativação microglial no hipocampo; e prejuízo na memória espacial. A exposição à ruído é capaz de aumentar a quantidade de lipofuscina e p-Tau no hipocampo (CUI et al., 2012). Por sua vez, a neuroinflamação está intimamente associada à incidência de PC e quadros demenciais (BETTCHER et al., 2018; HENEKA et al., 2015). Esses fenômenos, somados à redução na neurogênese e às alterações morfológicas neuronais observadas, explicam o déficit cognitivo dos animais tratados com kanamicina e furosemida (SHEN et al., 2021) – além de apontar possíveis mecanismos para o efeito direto da PASN sobre a cognição.

Quanto à microglia, contrariamente aos C57BL6 tratados com kanamicina e furosemida, camundongos CBA com PASN após superexposição sonora (123 dB por 2 horas) apresentaram degeneração microglial no hipocampo e também nos núcleos auditivos, além de redução na neurogênese (ZHUANG et al., 2020). No hipocampo, especificamente na zona subgranular do DG, a micróglia é abundante e crucial para regulação da neurogênese – papel exercido por meio da produção de fatores neurotróficos (EKDAHL, 2012; GEMMA; BACHSTETTER, 2013; SATO, 2015). Uma vez que a degeneração microglial no hipocampo e nas vias auditivas centrais foi observada até 12 meses pós-exposição/PASN, a micróglia poderia ser uma das conexões entre a deficiência auditiva, a redução neurogênica e o declínio cognitivo (ZHUANG et al., 2020). Portanto, a micróglia ativada pode ser resultado direto da PASN, enquanto a micróglia em degeneração pode ser uma consequência da PS por si só ou da PS somada à PASN. Em ambas as hipóteses essas células aparentam ser fundamentais no processo fisiopatológico que conecta a deficiência auditiva ao PC.

Estudos envolvendo PASN repentina podem ajudar na elucidação desse processo fisiopatológico, bem como dos mecanismos bioquímicos e imunológicos constituintes de tal processo. A PASN repentina é uma disfunção neurotológica que

pode ocorrer em qualquer idade, mas sua incidência é maior entre 40 e 50 anos (XIE et al., 2020). Suas causas são variadas, sendo as mais frequentes: problemas vasculares, doenças autoimunes, rompimento da membrana timpânica e infecções (CHAU et al., 2010). Nas pessoas acometidas por PASN repentina há aumento na colesterolemia, nos níveis séricos de fibrinogênio e citocinas pró-inflamatórias – essas mesmas alterações ocorrem em quadros demenciais (DOO et al., 2020; LIN et al., 2018; SCHRAM et al., 2007; SUCKFÜLL et al., 2002; WEAVER et al., 2002; XU et al., 2008). Corroborando a possível correlação entre PASN repentina e quadros demenciais, um estudo de coorte com indivíduos de diversas idades acometidos por PASN apontou que essas pessoas tem 1,39 vezes mais chances de desenvolver demências. Ao se estratificar por idade e gênero, os resultados indicaram maior risco de desenvolvimento de demência em mulheres com PASN repentina e menos de 65 anos de idade (TAI et al., 2021).

2.2 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ELETROFISIOLÓGICAS DECORRENTES DE RUÍDOS E PERDA AUDITIVA

Em adição às alterações bioquímicas, morfológicas e à morte de neurônios piramidais e granulares, são substanciais os indícios de que a PS e a perda auditiva acarretam alterações eletrofisiológicas hipocâmpais como a alteração nos padrões de disparo de determinados neurônios piramidais, especialmente as células de lugar, essenciais tanto para navegação espacial quanto para memória (GOBLE; MØLLER; THOMPSON, 2009; KIM et al., 2007). Cunha et al (2015) observaram alterações eletrofisiológicas nos ramos colaterais de Schaffer. Essas fibras neurais colaterais recorrentes se projetam de CA3 para CA1 e é um dos locais onde se observa a plasticidade sináptica de longo prazo promovida por LTP. Nesse trabalho, a exposição de ratos Wistar adultos à estimulação sonora de alta intensidade (120 dB) por 10 dias inibiu o LTP nas sinapses Schaffer-CA1 mas, ao contrário de CUI et al (2009), não se observou alteração significativa na neurotransmissão glutamatérgica (CUNHA et al., 2015). Mudanças na força sináptica dependentes de atividade, como o LTP e a depressão de longo prazo (LTD), são indicativas de alterações celulares que embasam o comportamento de aprendizado (MALENKA; BEAR, 2004; TZOUNOPOULOS; LEÃO, 2012). Por isso, a inibição do LTP resultante da exposição à ruídos pode embasar o prejuízo cognitivo, pois ratos expostos a níveis moderados

de ruídos (65 dB) também já apresentaram inibição do LTP hipocampal além de déficits cognitivos (ZHANG et al., 2021b).

Mesmo uma única e breve exposição a som de alta intensidade (110 dB) pode resultar em inibição sobre o LTP Schaffer-CA1 por até 24 horas pós-exposição (DE DEUS et al., 2017). Não obstante, a exposição prolongada a sons de alta intensidade (110 dB) demonstrou ser capaz também de alterar as propriedades intrínsecas de membrana celular em neurônios piramidais de CA1 de ratos Wistar (CUNHA et al., 2018). Além disso, observou-se nesses animais um decréscimo na amplitude da corrente catiônica ativada por hiperpolarização (I_h) - a qual é responsável por reduzir o PEPS regulando a excitabilidade neuronal, a integração sináptica e o LTP (FAN et al., 2005; HUANG; WALKER; SHAH, 2009; MAGEE, 1999). Essa redução na amplitude de I_h poderia ser uma alteração homeostática com intuito de compensar a inibição no LTP em consequência da exposição à ruídos de alta intensidade (BRAGER; JOHNSTON, 2007; CUNHA et al., 2015, 2018).

A fim de investigar outros mecanismos subjacentes à inibição do LTP Schaffer-CA1, De Deus et al (2021) expuseram ratos Wistar a 1 min de ruído de alta intensidade (110 dB). Duas horas depois os animais tiveram os cérebros extraídos para análises imunofluorescência para c-Fos, quantificação de BDNF por ELISA e registros de potencial de campo. No grupo-teste, exposto ao ruído, a marcação para c-Fos indicou um aumento na atividade de neurônios piramidais em CA1 e CA3. Nesse grupo também observou-se: inibição no LTP como fora descrito por outros trabalhos (CUNHA et al., 2015, 2018, 2019; DE DEUS et al., 2017) e redução na quantidade de BDNF no hipocampo. Sabe-se que um dos efeitos do BDNF é facilitar a indução do LTP. Nesse sentido, a administração de BDNF já demonstrou ser capaz de restaurar o LTP quando ele foi inibido por hipóxia intermitente crônica, por exemplo (XIE et al., 2010). Por isso, a perfusão com BDNF das fatias de cérebro dos ratos do grupo-teste foi capaz de restaurar o LTP induzido. Isto posto, a perfusão de outras fatias do grupo-teste com LM22A4, um agonista de receptor TrkB, também restaurou o LTP induzido. Em condições fisiológicas, a ligação do BDNF a receptores TrkB presentes nas sinapses Schaffer-CA1 aumenta a expressão das enzimas MAP kinase (MAP-K) e o Fosfatidil Inositol -3- kinase (PI3-K). Isso atenua a fadiga causada pela estimulação tetânica que induz o LTP e explica a capacidade do BDNF de restaurar o LTP (FIGUROV et al., 1996; GOTTSCHALK et al., 1999; MINICHELLO, 2009). Sendo assim, a restauração do LTP após a perfusão com BDNF ou com LM22A4 comprova

o papel central da redução na atividade do BDNF na inibição do LTP Schaffer-CA1 causada por exposição a ruído (DE DEUS et al., 2021).

A despeito da responsividade à estímulos sonoros, a atividade elétrica hipocampal também é responsiva à estimulação elétrica direta na cóclea (o que demonstra estreita relação entre vias auditivas e hipocampo). Em trabalho recente, ratos Wistar adultos foram submetidos a cirurgia para implante de eletrodo bipolar no nervo coclear. Feito isso, foi realizada uma estimulação com “trains” de 5 pulsos com frequência de 400 Hz e amplitude de 300 μ A. Os registros foram feitos a partir de eletrodos posicionados de modo a detectar potenciais de campo locais de CA1 e CA3. Com isso, demonstrou-se que a estimulação elétrica unilateral na cóclea de ratos é capaz de evocar potenciais de campo locais trifásicos de longa latência em ambos os hemisférios hipocampais, tanto nas regiões ventrais quanto dorsais (HITIER et al., 2020). Essas alterações eletrofisiológicas podem ser uma via pela qual estímulos auditivos - ou a ausência deles - influenciam na fisiologia hipocampal e, conseqüentemente, na cognição.

Tabela 1- Mecanismos fisiopatológicos decorrentes de poluição sonora e perda auditiva associados ao prejuízo cognitivo

Principais mecanismos fisiopatológicos	Principais referências
Alterações na neurotransmissão (produção/liberação de neurotransmissores e/ou expressão de receptores).	(CUI; WU; SHE, 2009); (FRENZILLI et al., 2017); (LIU et al 2018); (ZHANG et al., 2019); (MOLINA; BUJÁN; GUELMAN, 2021).
Supressão da neurogênese hipocampal.	(LLEDO; ALONSO; GRUBB, 2006); (KRAUS et al., 2010); (JÁUREGUI-HUERTA et al., 2011); (LIU et al., 2016); (LIU et al 2018); (MANOHAR et al., 2020); (ZHUANG et al., 2020); (MOLINA; BUJÁN; GUELMAN, 2021); (SHEN et al., 2021)
Alterações neuroplásticas (desorganização tonotópica, redução na complexidade dendrítica ou neurodegeneração).	(CHANG; MERZENICH, 2003); (BOSE et al., 2010); (SANES; WOOLLEY, 2011); (OUDA et al., 2016); (FRENZILLI et al., 2017); (DONG et al., 2018); (ZHAO et al., 2018); (FERNANDEZ-QUEZADA et al., 2019); (ZHVANIA et al., 2020).
Estresse oxidativo e/ou hiperfosforilação da proteína Tau.	(CUI; WU; SHE, 2009); (CHENG et al., 2011); (CHENGZHI et al., 2011); (CUI et al., 2012); (KHAZEN et al., 2018); (MOLINA et al., 2019); (SHEN et al., 2021); (MOLINA; BUJÁN; GUELMAN, 2021).
Redução na atividade de BDNF (menor liberação e/ou declínio de receptores)	(FERNANDEZ-QUEZADA et al., 2019); (DE DEUS et al, 2021).
Aumento na atividade de glicocorticoides (maior produção ou expressão de receptores de GCs).	(JAFARI et al., 2017); (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2018); (HAYES et al., 2019).
Neuroinflamação e aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias.	(XIE et al., 2020); (SHEN et al., 2021); (TAI et al., 2021)
Alterações eletrofisiológicas (alterações nos padrões de disparo neuronais e/ou supressão do LTP hipocampal).	(GOBLE; MØLLER; THOMPSON, 2009); (CUNHA et al., 2015; 2018); (DE DEUS et al., 2017); (ZHANG et al., 2021b); (DE DEUS et al, 2021).

Fonte: Elaborada pelo autor, 2022.

2.3 PERDA AUDITIVA ASSOCIADA À IDADE E PREJUÍZO COGNITIVO

Outra abordagem na investigação dos mecanismos por trás da correlação entre deficiência auditiva e PC são os casos de PASN relacionada ao envelhecimento, também chamada presbiacusia. Na presbiacusia há uma gradual deficiência auditiva bilateral e simétrica prejudicando, inicialmente, a percepção sons de alta frequência. Gradualmente há perda, também, da sensibilidade a sons de frequências médias e comprometimento da compreensão da fala – provavelmente o fator mais debilitante da doença (ANJOS et al., 2014; COSTA-GUARISCO et al., 2017; MORTON, 1991). A presbiacusia está estreitamente ligada ao declínio cognitivo da senescência e é considerada um importante biomarcador e fator de risco modificável para a incidência de prejuízo cognitivo e quadros demenciais (BECKMANN et al., 2020; DEAL et al., 2017; FORTUNATO et al., 2016; LIVINGSTON et al., 2017; LOUGHREY et al., 2018; TEIPEL et al., 2015).

Vários estudos de demonstraram que a presbiacusia está relacionada com maior incidência de PC (MORITA et al., 2019; POWELL et al., 2021; SLADE; PLACK; NUTTALL, 2020), o que provavelmente se explica pelo fato de que a própria presbiacusia está associada a um menor volume cerebral e taxas aceleradas de atrofia cerebral (LIN et al., 2014; RIGTERS et al., 2017; UCHIDA et al., 2019). Idosos com deficiência auditiva em geral apresentam piora na memória de trabalho (ou memória operacional), atenção seletiva e processamento de fala quando comparados a idosos com boa audição (GUERREIRO; VAN GERVEN, 2017). Além disso, há uma correlação direta entre o grau de severidade da perda auditiva e risco de desenvolvimento de demências (DEAL et al., 2017; GURGEL et al., 2014; LIN et al., 2011a, 2013).

Sendo assim, se acumulam evidências de que a presbiacusia mesmo em grau moderado - não obstante causar prejuízo físico e mental, limitando a independência e a sociabilidade - pode precipitar o surgimento dos primeiros sintomas de quadros demenciais, entre eles a Doença de Alzheimer (CHERKO; HICKSON; BHUTTA, 2016; COSETTI; LALWANI, 2015; FORTUNATO et al., 2016; TALJAARD et al., 2016). Muitos autores apontam a existência de 3 hipóteses principais sobre a correlação entre presbiacusia e o PC: a hipótese da causa comum; a hipótese de degradação de informação (também chamada de hipótese da sobrecarga cognitiva) e a hipótese da privação sensorial (GUERREIRO; VAN GERVEN, 2017; LINDENBERGER; BALTES,

1994; SLADE; PLACK; NUTTALL, 2020; UCHIDA et al., 2019; WAYNE; JOHNSRUDE, 2015).

2.3.1 Hipótese da causa comum

Durante o processo de senescência, observa-se naturalmente algum grau de neurodegeneração o que se traduz por uma redução volumétrica cerebral. Por isso, a hipótese da causa comum aponta que a atrofia cerebral é a causa comum tanto do declínio cognitivo quanto da perda auditiva relacionada ao envelhecimento (ECKERT; VADEN; DUBNO, 2019; LALWANI et al., 2019; RIGTERS et al., 2017; SLADE; PLACK; NUTTALL, 2020; WAYNE; JOHNSRUDE, 2015). Nesse sentido, o declínio cognitivo se relaciona a uma menor velocidade de processamento informacional no cérebro a qual também afeta a integração e a percepção sensorial (CHABA, 1988; SALTHOUSE, 1996). Esse prejuízo comum pode ser causado por doenças vasculares afetando o SNC e sistema auditivo (ECKERT et al., 2013; LAUGHLIN et al., 2014; LIVINGSTON et al., 2017; POWELL et al., 2021). Além disso, a elevação nos níveis de metaloproteinases 9 (MMP-9) no córtex auditivo e no hipocampo também pode ser um dos fenômenos fisiopatológicos comuns ao PC e à presbiacusia (DONG et al., 2018). Outrossim, com o envelhecimento há declínio nos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). O IGF-1 possui efeitos neuroprotetores e estimuladores sobre a proliferação e diferenciação celular fisiológicas. Logo, sua redução, assim como o aumento na expressão de MMP-9, seria outra causa comum para a presbiacusia e o PC (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2019; LA ROSA et al., 2017; RIQUELME et al., 2010). Contudo, análises de ressonância magnética do cérebro de diversos idosos, os quais não apresentavam doenças neurológicas, cardíacas, pulmonares ou tampouco neoplasias, estabeleceram um contraponto à hipótese da causa comum. Nesse trabalho os autores sugeriram que a presbiacusia está, de modo independente, ligada à atrofia do lobo temporal em particular (QIAN et al., 2017). Logo, a senescência não seria uma “causa comum” para a perda auditiva e o PC. De qualquer modo, há indícios de uma correlação direta entre severidade da deficiência auditiva e redução no volume hipocampal – quanto mais grave a surdez, menor é o hipocampo (AOKI et al., 2021; UCHIDA et al., 2018; ZHANG et al., 2022).

2.3.2 Hipótese da degradação de informação (ou da sobrecarga cognitiva)

Na hipótese da degradação de informação (ou da sobrecarga cognitiva) o declínio cognitivo é apontado como consequência do esforço para escutar. Danos em estruturas periféricas do sistema auditivo resultam em déficit na geração de sinais auditivos e, conseqüentemente, um nível de processamento cognitivo maior para interpretar os sons. Ou seja, como a informação sonora não é processada adequadamente, ela exige mais recursos cognitivos para compreensão dos sons/fala, o que comprometeria a atenção, a memória e as funções executivas (HUMES et al., 2013; PEELLE, 2018; TUN; MCCOY; WINGFIELD, 2009; WEINSTEIN, 2019; WINGFIELD, 2016; WINGFIELD; TUN; MCCOY, 2005). Alguns estudos já demonstraram que danos no sistema auditivo levaram ao recrutamento adicional de áreas no lobo frontal e temporo-parietal. Conseqüentemente, essa demanda extra para o processamento da audição e da linguagem desviaria recursos cognitivos (LIN; ALBERT, 2014; WINGFIELD; GROSSMAN, 2006), o que explicaria os piores resultados em testes de função cognitiva apresentados por indivíduos com presbiacusia (CARDIN, 2016; RUDNER; LUNNER, 2014; SHEN et al., 2021). Em adição, a sobrecarga cognitiva resultaria inclusive em uma redução na reserva cognitiva, o que acelera o declínio cognitivo associado à senescência, predispondo o indivíduo com presbiacusia a apresentar sintomas demenciais (ALBERS et al., 2015; LIN; ALBERT, 2014; SWORDS et al., 2018). Porém, essa hipótese da degradação de informação (sobrecarga cognitiva) se coaduna com um PC temporário; logo, a melhora na audição resultaria em uma melhora nas funções cognitivas (POWELL et al., 2021).

2.3.3 Hipótese da privação sensorial

A hipótese da privação sensorial pode ser considerada uma consequência da sobrecarga cognitiva crônica. Nesse sentido, a demanda extra contínua por recursos cognitivos causada pelo esforço de compreensão dos sons/fala resulta a longo prazo em alterações neuroplásticas permanentes. Essas alterações redirecionariam regiões cerebrais cognitivas e límbicas para o processamento auditivo – resultando, por conseguinte, em PC (DU et al., 2016; ECKERT; VADEN; DUBNO, 2019; ROSEMAN; THIEL, 2018; UCHIDA et al., 2019). Quanto a privação sensorial, cabe destaque que

as informações sensoriais são indispensáveis para os processos de memória, aprendizado, navegação espacial e cognição em geral (JEFFERY, 2018; KEMP; MANAHAN-VAUGHAN, 2007; SAVE; NERAD; POU CET, 2000). Outrossim, um estudo com camundongos com cegueira hereditária revelou que esses animais apresentavam profunda reorganização na expressão de receptores para diferentes neurotransmissores em todo o córtex e hipocampo (FELDMANN et al., 2019). Esses animais também apresentaram prejuízo no LTP hipocampal e no aprendizado espacial do mesmo modo que animais com PASN (CUI; WU; SHE, 2009; CUNHA et al., 2015; LIU et al., 2016, 2018; NADHIMI; LLANO, 2021; TZOUNOPOULOS; LEÃO, 2012). Isso sugere que a privação sensorial auditiva, assim como a visual, pode resultar em alterações moleculares drásticas e amplas em todo o córtex cerebral e estruturas subcorticais – o que respalda a hipótese da privação sensorial.

Camundongos C57Bl6 são uma linhagem que desenvolve naturalmente surdez hereditária e cumulativa e servem como modelo animal para presbiacusia (BECKMANN et al., 2020; MIKAELIAN, 1979). Um trabalho recente demonstrou que entre 2 e 4 meses de idade, quando comparados aos camundongos CBA/CaOlaHsd (grupo-controle), os C57Bl6 apresentaram: aumento na expressão das subunidades GluN2A e GluN2B do receptor glutamatérgico NMDA; alterações na expressão dos receptores GABAérgicos e glutamatérgicos metabotrópicos (mGlu); prejuízo no LTP e piora da memória espacial (BECKMANN et al., 2020). Em conjunto, tais dados indicam que a presbiacusia é acompanhada por uma significativa reorganização na expressão de receptores para neurotransmissores no córtex e no hipocampo, a qual é acompanhada por prejuízo na plasticidade sináptica hipocampal. Essas alterações somadas a uma redução no volume cortical e comprometimento da integridade da matéria branca gerariam o declínio cognitivo (ALFANDARI et al., 2018; BECKMANN et al., 2020; ECKERT et al., 2013; POWELL et al., 2021), corroborando, portanto, a hipótese da privação sensorial.

Por fim, essas 3 hipóteses abordadas não são mutuamente excludentes. Conseqüentemente, seus mecanismos intrínsecos podem ser somatórios na associação entre a perda auditiva, PC e demências. (Tabela 2).

Tabela 2- Principais hipóteses sobre a associação entre presbiacusia e prejuízo cognitivo

Hipótese	Possíveis associações entre presbiacusia e prejuízo cognitivo	
Hipótese da causa comum	Mudanças neuropatológicas gerais no SNC associadas à senescência	→ Prejuízo auditivo e declínio cognitivo.
Hipótese da degradação de informação (sobrecarga cognitiva)	Redução nas aferências auditivas (PASN)	→ Declínio cognitivo resultante da maior demanda por recursos cognitivos no esforço para compreensão dos sons/fala.
Hipótese da privação sensorial	Redução nas aferências auditivas (PASN)	→ Declínio cognitivo resultante de alterações neuroplásticas em regiões cognitivas

Fonte: Adaptado de (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2019).

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A conexão anatômica e fisiológica entre áreas do SNC responsáveis pelas funções cognitivas (em particular o hipocampo), o córtex auditivo e as vias auditivas centrais já são um conhecimento consolidado (LIU et al., 2016). Em adição, acumulam-se evidências de uma correlação entre exposição a ruídos, perda auditiva, prejuízo cognitivo e quadros demenciais, baseadas nas descrições de modelos animais com perda auditiva que também apresentam PC (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2019). Isto posto, muitos desses trabalhos têm descrito que a exposição a ruídos e consequente PASN geram no hipocampo um meio extracelular tóxico que é “alimentado” por elevação nos níveis de GCs, estresse oxidativo e excitotoxicidade. Tal ambiente destrutivo suprime a neurogênese, favorece a hiperfosforilação da proteína Tau, alterações na glia e desarranjo das sinapses (NADHIMI; LLANO, 2021; STEBBINGS et al., 2016a, 2016b; TZOUNOPOULOS; LEÃO, 2012; ZHANG et al., 2022). Por outro lado, sabe-se que o distresse causado pela PS pode ser um promotor direto de disfunções neuropsiquiátricas para as quais a surdez também pode contribuir. Contudo, os fatores e mecanismos subjacentes à atuação direta da PS e ao possível/provável somatório de seus efeitos deletérios aos da perda auditiva sobre a cognição ainda carecem de maiores esclarecimentos. Portanto, são necessários mais estudos a fim de definir se e quais das alterações morfofuncionais, bioquímicas e eletrofisiológicas hipocampais que embasam o PC decorrente da PS são atribuíveis ao trauma psicológico (distresse), à privação do sentido da audição ou a ambos. Para tanto, pode ser essencial a utilização de modelos animais de perda auditiva condutiva pela utilização de tampões de silicone no meato acústico (ACCORSI-MENDONÇA et al., 2011). Sendo assim, esse modelo de perda auditiva condutiva elimina as variáveis do distresse psicológico causado pela exposição à ruídos e de possíveis efeitos farmacodinâmicos secundários causados pela administração de drogas ototóxicas. Esse modelo permitirá avaliar os efeitos isolados da privação sensorial sobre as funções cognitivas bem como seus mecanismos subjacentes.

PARTE 2: TRABALHO EXPERIMENTAL

1 INTRODUÇÃO

Diferentemente dos seres humanos e dos símios, roedores começam a ouvir após o nascimento, em torno de 12 a 14 dias pós-natais quando as paredes do meato auditivo se descolam. Várias alterações nos neurônios dos núcleos auditivos do tronco cerebral acontecem no período entre o nascimento e o início da audição, preparando essas estruturas para o correto processamento da informação auditiva logo após a abertura do meato acústico (ELEZGARAI et al., 1999; HERMIDA et al., 2006; IWASAKI et al., 2000; IWASAKI; TAKAHASHI, 1998, 2001; LEÃO et al., 2005b, 2005a, 2006; LEÃO; VON GERSDORFF, 2002b, 2009, 2002a; LEO et al., 2005; TASCHENBERGER et al., 2002a, 2002b; TASCHENBERGER; VON GERSDORFF, 2000). Entretanto diversas outras alterações acontecem nos neurônios e sinapses auditivas após o início da audição, que influenciarão o desenvolvimento da percepção auditiva (CLARKSON; ANTUNES; RUBIO, 2016; GRANDE et al., 2014; LEO et al., 2005; LEÃO et al., 2006; XU et al., 2000; YOUSSEFIAN; OLESKEVICH; WALMSLEY, 2005; ZHUANG; SUN; XU-FRIEDMAN, 2017). Em roedores alterações no período em torno de 4 dias após o início da audição e em seres humanos postula-se a partir da 38ª semana embrionária e se estenda até os 6 a 12 meses de vida (KNIPPER et al., 2020). Sabe-se que a experiência auditiva nesses períodos tem grande influência na maturação das vias auditivas tanto de baixo para cima (*bottom-up*) como de vias superiores para as inferiores (*top-down*) (KRAL; EGGERMONT, 2007).

Perdas auditivas em neonatos e crianças podem ser de ordem sensorineural (PASN) envolvendo a perda das células ciliadas, ou condutivas, causada por anormalidades nas vias auditivas ou por infecções e otites (PALUDETTI et al., 2012) - sendo estas últimas potencialmente reversíveis em muitos casos, ou contornadas por dispositivos auxiliares como próteses e aparelhos auditivos. Perdas auditivas nessa fase, mesmo que parciais, podem causar sérias dificuldades para a compreensão e desenvolvimento da fala. Evidências experimentais com modelos animais mostram que muitas alterações da privação acústica logo após o estabelecimento da audição podem ser irreversíveis mesmo após o reestabelecimento da audição (CHANDA; OH; XU-FRIEDMAN, 2011; CLARKSON; ANTUNES; RUBIO,

2016; QI et al., 2019; SOHMER; FRIEDMAN, 1992; SUN et al., 2014). Em humanos foi observado que crianças com surdez congênita desenvolviam respostas corticais maduras ao som se recebessem implantes cocleares até a idade de 3 a 4 anos, não desenvolvendo respostas normais após os 7 anos, mesmo depois de anos de uso dos implantes (GORDON; JIWANI; PAPSIN, 2011; HABIB et al., 2010; KRAL; SHARMA, 2012; PONTON et al., 2000; SHARMA; NASH; DORMAN, 2009; THAI-VAN et al., 2010).

Sendo assim, a privação auditiva em tenra idade já demonstrou resultar em efeitos sobre áreas corticais superiores. Não obstante, os mecanismos subjacentes a essas prováveis alterações neuroplásticas bem como seus efeitos sobre a motricidade, a cognição e outras funções superiores ainda não estão esclarecidos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os efeitos da privação auditiva por meio da aplicação bilateral de silicone KwikCast® e manutenção desses tampões por 30 dias em camundongos logo após a abertura do meato acústico (a qual se dá aos 14 dias pós-natais). Com isso, pretende-se determinar os impactos da privação acústica precoce nas funções cognitivas de camundongos Swiss machos e fêmeas bem como sobre a morfofisiologia de neurônios hipocampais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A) Avaliar os possíveis efeitos da privação auditiva precoce sobre a motricidade por meio de teste de campo aberto;

B) Avaliar os possíveis efeitos da privação auditiva precoce sobre a memória por meio do teste de reconhecimento de objetos;

C) Avaliar os possíveis efeitos da privação auditiva precoce sobre a morfologia/complexidade dendrítica de neurônios da camada molecular do giro denteado no hipocampo por meio da técnica de impregnação pelo método de Golgi.

3 METODOLOGIA

3.1 ANIMAIS

Para os experimentos foram utilizados camundongos Swiss de ambos os sexos. Solicitou-se camundongos fêmeas prenhas a fim de se determinar com precisão da idade dos animais que nasceram para a aplicação dos tampões auditivos tão logo se abrissem seus meatos acústicos. Os animais foram mantidos no biotério de manutenção de camundongos do prédio central da FMRP-USP até cerca de 50 dias de vida. As mães foram sacrificadas após o desmame por deslocamento cervical após anestesia profunda com isoflurano. Os procedimentos foram aprovados pela CEUA da FMRP, sob os protocolos 133/2018 e 88/2020.

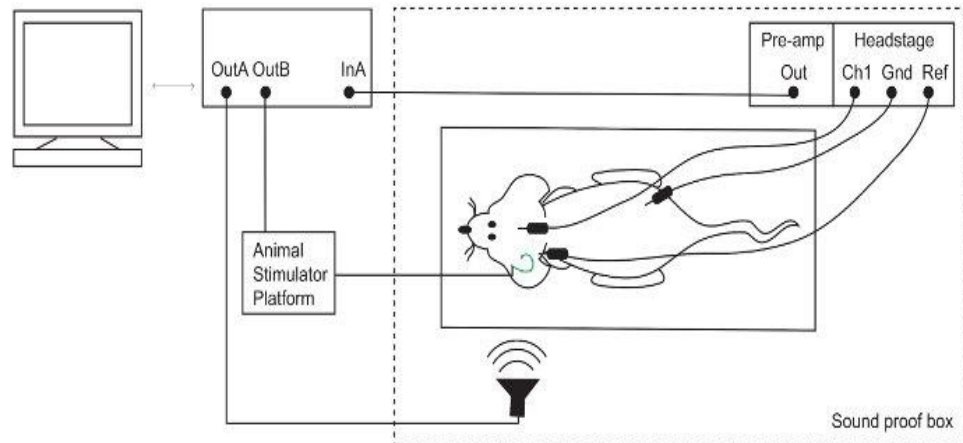
3.2 OCLUSÃO DO CANAL AUDITIVO

Para promover privação auditiva foi aplicado dentro do canal auditivo de camundongos Swiss no décimo-quarto dia pós-natal (p14) em ambos os ouvidos o elastômero de silicone KwikCast®, que é inerte e usado em diversos procedimentos cirúrgicos sem reação do animal (ACCORSI-MENDONÇA et al., 2011). A aplicação do elastômero foi feita no décimo-quarto dia pós-natal (p14) em ambos os ouvidos. Devido ao colapso da parede do canal auditivo antes de p14, uma oclusão antes dessa data é impossibilitada. Uma pequena quantidade do elastômero foi injetada com o animal sob anestesia com isoflurano. Em seguida, as orelhas externas dos animais foram suturadas a fim de dificultar a remoção dos tampões pela mãe ou pelos companheiros de ninhada. Os animais foram acompanhados diariamente por 30 dias para checar o comportamento, ingestão de água e alimentos e a integridade do tampão. Quando necessário os tampões foram reaplicados para se ajustarem melhor ao meato auditivo dos animais em crescimento. Os animais SHAM foram anestesiados e manipulados da mesma forma, porém sem a aplicação do silicone. Todos os animais foram submetidos ao teste de resposta do tronco cerebral auditivo (ABR) e, ao retornarem da anestesia, foram acondicionados em caixas e mantidos no biotério de manutenção de camundongos do prédio central da FMRP-USP.

3.3 RESPOSTA DO TRONCO CEREBRAL AUDITIVO (*AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE, ABR*)

A avaliação da efetividade dos tampões em promover uma redução auditiva foi realizada por meio do teste de resposta do tronco cerebral auditivo (*Auditory Brainstem Response, ABR*) nos animais anestesiados como em Cunha *et al.* (2020) usando-se um sistema da *Tucker Davis Technology* (TDT; *ABR Workstation*). Para tanto, camundongos swiss machos (n = 9) e fêmeas (n = 11) com 14 dias de idade foram anestesiados com ketamina (200 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p). Três eletrodos (agulhas de calibre 27G, 12 mm, descartáveis; Tucker Davis Technology) foram inseridos subcutaneamente nesses animais. Atrás da orelha ipsilateral ao alto-falante, inseriu-se o eletrodo de referência e atrás da orelha contralateral, o eletrodo terra. No topo da cabeça acima do vértice, foi inserido o eletrodo de registro. O alto-falante foi posicionado a 10 centímetros da orelha ipsilateral ao eletrodo de referência e a impedância dos eletrodos foi entre 1 e 3 k Ω para todos os registros (figura 20). De início foi registrado o ruído basal na ausência de estimulação sonora. Em seguida, aplicaram-se estímulos sonoros complexos (clicks) com intensidades decrescentes (de 90 a 10 dB). A menor intensidade necessária para evocar alterações nos potenciais auditivos foi considerada o limiar do ABR. O ABR foi realizado imediatamente antes e após a aplicação dos tampões, bem como após 30 dias de tamponamento no grupo-teste (grupo Tampão). O grupo Sham foi submetido a um ABR aos 14 dias de vida e outro aos 44 dias de vida (quando o grupo tampão completou 1 mês de tamponamento).

Figura 20 – Esquema do *setup* para ABR.



Fonte: (NAVNTOFT; MAROZEAU; BARKAT, 2019)

Nota: Na figura acima o eletrodo terra (Gnd) foi posicionado próximo da cauda. No presente trabalho ele foi inserido atrás da orelha direita.

3.4 TESTE DE CAMPO ABERTO (*OPEN FIELD TEST, OFT*)

Para o teste de campo aberto (OFT) foi utilizada uma arena circular para análise comportamental de camundongo com diâmetro de 300 mm (Bonther[®]) com o piso dividido por linhas escuras criando seções de tamanhos iguais. Acima da arena foi posicionada sobre um tripé uma câmera digital para filmagem dos testes. Os camundongos foram colocados individualmente no centro da arena e seus movimentos foram registrados ao longo de 5 min. A partir desses vídeos, o tempo imóvel no centro da arena, o número de seções cruzadas (frequência de locomoção) e a frequência de *rearing* (número de vezes que os animais ficaram em pé nas patas traseiras) foram determinados utilizando um contador analógico e um cronômetro. A fim de eliminar o possível viés do odor na arena, antes e após cada sessão a arena foi higienizada com etanol 70° (GOULD; DAO; KOVACSICS, 2009; SEIBENHENER; WOOTEN, 2015).

3.5 TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS (*OBJECT RECOGNITION TEST, ORT*)

O teste de reconhecimento de objetos (ORT) foi executado na mesma arena do OFT (arena circular, 300 mm, Bonther[®]). 24 horas após o OFT e já habituados à arena, os camundongos foram submetidos à etapa de treinamento do ORT. Nessa etapa, cada animal foi colocado individualmente no centro da arena na qual haviam duas garrafas de vidro transparentes idênticas (10 cm de altura e 6 cm de diâmetro) com as quais os animais interagiram por 5 min. Uma hora após a etapa de treinamento, os camundongos foram submetidos à etapa de teste, durante a qual interagiram com o objeto familiar (garrafa transparente) e um objeto novo (uma garrafa de mesma dimensão e peso, porém coberta com fita prata). A etapa de teste durou 5 minutos e foi filmada com câmera digital para análise posterior dos vídeos (BERTAINA-ANGLADE et al., 2006; LUEPTOW, 2017). A fim de eliminar o possível viés do odor, antes e após cada sessão a arena e os objetos foram higienizados com etanol 70°.

3.6 ANÁLISE DA MORFOLOGIA DENDRÍTICA DE NEURÔNIOS DO GIRO DENTEADO

Terminados os testes comportamentais, 3 camundongos do grupo SHAM e 3 do grupo TAMPÃO foram anestesiados profundamente com anestesia profunda com ketamina (200 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) via i.p. e, confirmada a sedação, foram submetidos a perfusão transcardíaca (GAGE; KIPKE; SHAIN, 2012). Terminada a perfusão, os camundongos tiveram seus cérebros extraídos para marcação neuronal por impregnação pelo método de Golgi-Cox. Para tanto, esses cérebros foram imersos na mistura das soluções A e B do kit de reação (FD Rapid GolgiStain[™] Kit, FD NeuroTechnologies, Inc., United States) por 15 dias com uma troca da solução a cada 24 h (DU, 2019). Os cérebros impregnados foram então congelados em isopentano a -70 °C e posteriormente cortados em criostato a -24 °C em espessura de 100 µm. Foram coletadas secções entre as coordenadas -2,18 mm e -2,70 mm (PAXINOS; FRANKLIN, 2001) as quais abrangiam tanto o hipocampo dorsal quanto o córtex auditivo primário. Essas secções passaram por bateria de desidratação, foram contra coradas com cresil violeta e montadas em lâminas histológicas para visualização e captura de imagens em microscopia óptica comum (DU, 2019).

A partir de fotomicrografias no aumento de 100X foram avaliadas as densidades de espinhas dendríticas em trechos de ramificações terciárias de

dendritos de neurônios na camada molecular do giro denteado por meio do software ImageJ (*public domain software from the National Institutes of Health*; <http://imagej.nih.gov/ij/>). Selecionado o trecho, uma linha reta de no mínimo 10 μm foi traçada sobre ele e as espículas contadas. A razão entre a quantidade de espículas e o comprimento do trecho forneceu o valor da densidade de espinhas dendríticas. A análise foi executada de acordo com protocolo de Risher et al, 2014 (RISHER et al., 2014).

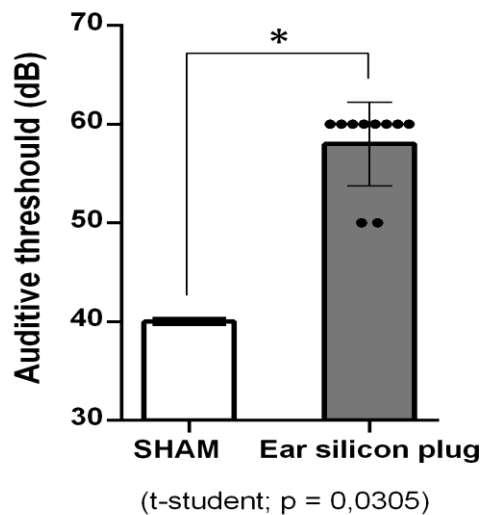
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. RESPOSTA DO TRONCO CEREBRAL AUDITIVO (*AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE, ABR*)

Os resultados dos ABR realizados imediatamente após a oclusão do meato acústico do grupo-teste e 30 dias após esse evento (figura 21) confirmaram a eficiência dos tampões de silicone em elevar o limiar auditivo. Logo, esse procedimento foi eficiente em atenuar a audição em camundongos conforme já fora descrito (ZHUANG; SUN; XU-FRIEDMAN, 2017).

Figura 21 - Teste de resposta do tronco cerebral auditivo (ABR): limiar auditivo diante da aplicação de estímulos sonoros complexos (clicks) 30 dias pós-occlusão do grupo tampão.

Auditory Brainstem Response (ABR)



Fonte: Do autor, 2022.

4.2 TESTE DE CAMPO ABERTO (*OPEN FIELD TEST, OFT*)

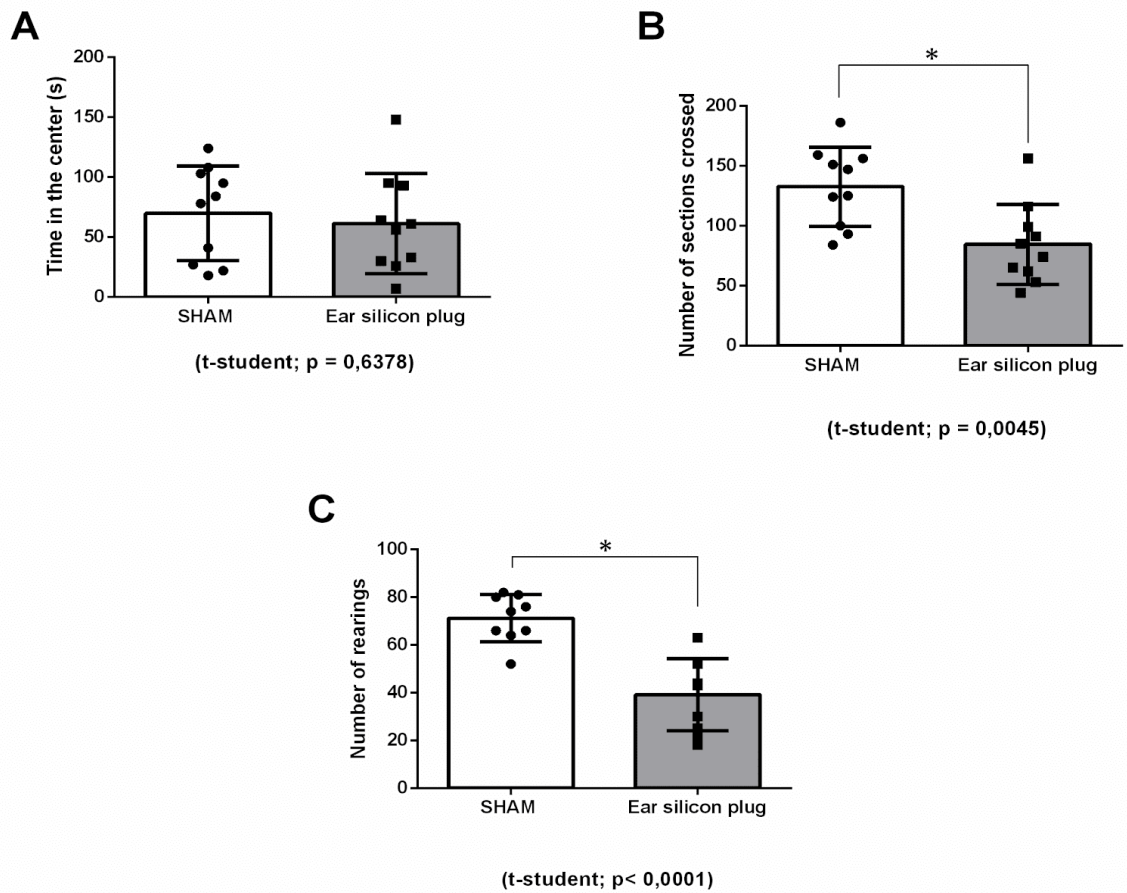
Os parâmetros comumente avaliados no OFT, quando da análise manual, são o tempo gasto no centro da arena, a quantidade de seções atravessadas e o *rearing* (GOULD; DAO; KOVACSICS, 2009; SEIBENHENER; WOOTEN, 2015). O tempo no

centro da arena é uma medida de comportamento ansioso. Normalmente roedores tendem a buscar segurança em pontos mais escuros ou regiões periféricas em uma arena, por exemplo (tigmotaxia). Portanto, quanto mais ansioso estiver/for um animal menos tempo ele passa no centro da arena. Na figura 22-A, observa-se que não houve diferença estatística entre o grupo SHAM (n= 10) e o grupo TAMPÃO (n = 10), sugerindo que o prejuízo auditivo não interferiu no comportamento ansioso. O número de seções atravessadas é uma medida de motricidade a qual representa indiretamente a distância total percorrida pelo animal. Na figura 22-B observa-se que houve diferença estatística entre o grupo SHAM e o grupo TAMPÃO, sugerindo que o prejuízo auditivo interferiu no comportamento locomotor.

O *rearing* é um comportamento exploratório onde o animal fica apoiado nas patas traseiras, com o tronco vertical, cabeça apontada para cima e farejando. Nesse parâmetro observou-se que também houve diferença estatística, apesar do aumento no desvio padrão do grupo TAMPÃO. Alguns trabalhos usam o *rearing* como medida de grau de ansiedade, porém há contradições se o *rearing* é um comportamento ansiolítico ou ansiogênico (SEIBENHENER, M.L., WOOTEN, 2015). Segundo Lever et al (2006) o comportamento de *rearing* é um comportamento exploratório de aprendizado do ambiente (mapeamento espacial), sendo esse comportamento controlado em parte pelo hipocampo (LEVER; BURTON; O'KEEFE, 2006). Desse modo, a redução do *rearing* indica menor grau de mapeamento de diferentes ambientes. Nesse processo de mapeamento, participam especialmente CA3 e giro denteado (LEVER; BURTON; O'KEEFE, 2006). Portanto, os resultados apresentados na figura 22-C sugerem que os animais tampados por 1 mês apresentam prejuízo no comportamento exploratório dependente do hipocampo, o que talvez se deva a uma deficiência hipocampal resultante da privação parcial de estímulos sonoros.

Figura 22 - Teste de campo aberto (*open field test*). (A) tempo no centro da arena; (B) Números de seções atravessadas; (C) Número de *rearings*.

OPEN FIELD TEST



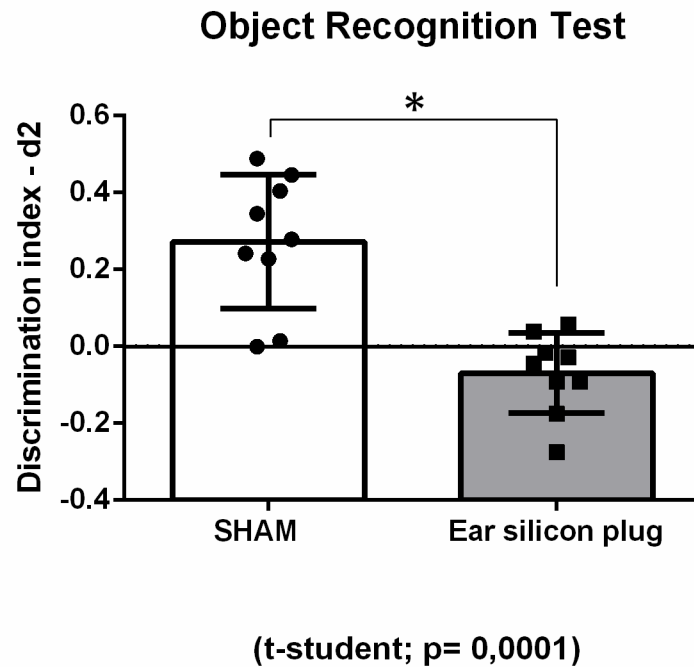
Fonte: Do autor, 2022.

4.3 TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS (*OBJECT RECOGNITION TEST*, *ORT*)

O teste de reconhecimento de objetos (*ORT*) é comumente utilizado para investigar vários aspectos da memória e do aprendizado em camundongos. Trata-se de um teste simples onde, após as etapas de habituação e treinamento, os animais são testados quanto a sua preferência por explorar ou não um objeto novo, o que é indicado pelo índice discricionário (*d2*). Quanto maior esse índice *d2*, maior a propensão dos animais a reconhecer o objeto novo (LUEPTOW, 2017). Na figura 23,

observa-se que o grupo TAMPÃO apresenta redução na capacidade discricionária. Isso sugere que a privação sensorial auditiva pode ter prejudicado a memória de curto prazo e o aprendizado nos animais do grupo TAMPÃO quando comparados ao SHAM (BERTAINA-ANGLADE et al, 2006).

Figura 23 – Resultado do teste de reconhecimento de objeto (ORT)

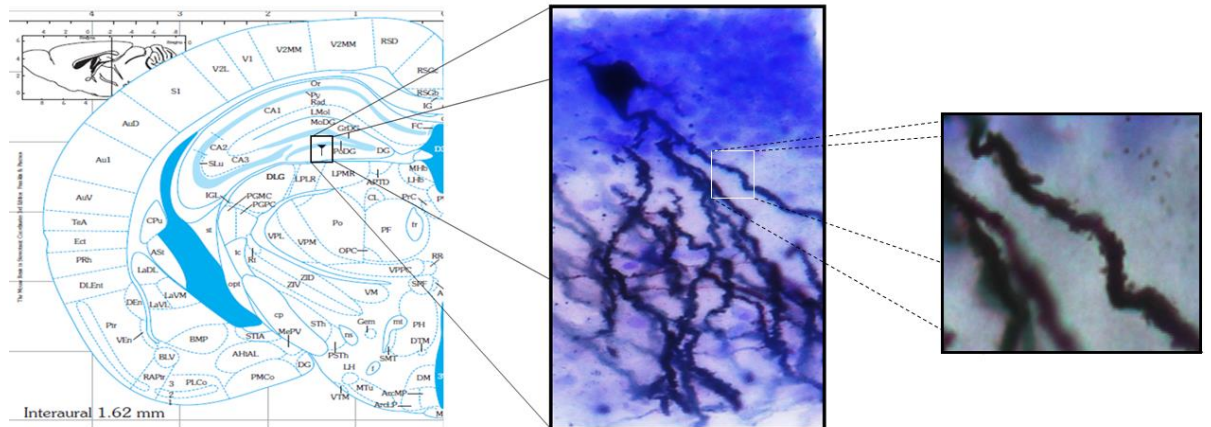


Fonte: Do autor, 2022.

4.4 ANÁLISE DA MORFOLOGIA DENDRÍTICA DE NEURÔNIOS DO GIRO DENTEADO

. Essa análise foi executada em 9 trechos diferentes de animais do grupo SHAM e em 13 trechos diferentes de animais do grupo TAMPÃO (figura 24).

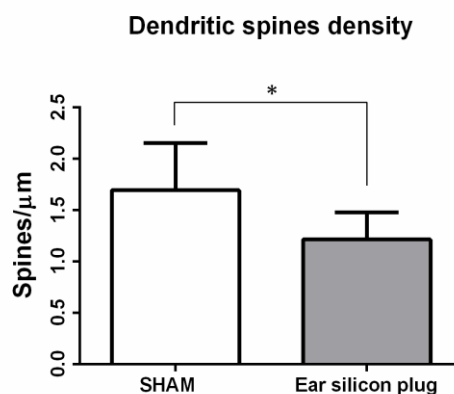
Figura 24 - Localização dos neurônios piramidais na camada molecular do giro denteado (à esquerda) e fotomicrografia de um desses neurônios marcados pelo método de Golgi na objetiva de 40X (ao centro) e de um dos trechos analisados na objetiva de 100X (à direita).



Fonte: Do autor, 2022; PAXINOS, 2007.

Essa análise demonstrou que os animais do grupo TAMPÃO apresentaram menor densidade de espículas quando comparado ao grupo SHAM (figura 25). Isso sugere que a privação auditiva pode ter um efeito neuroplástico negativo sobre neurônios do giro denteado que recebem aferências da via perforante e, portanto, de informações sensoriais advindas do EC. Logo, a menor densidade de espículas nos animais com privação auditiva está em consonância com o observado por outros trabalhos que descreveram diminuição na arborização dendrítica e/ou redução na densidade de espículas (DONG et al., 2018; LIU et al., 2018; ZHAO et al., 2018).

Figura 25 - Resultado da análise de densidade de espículas dendríticas



(t-student; $p = 0,0082$)

Fonte: Do autor, 2022.

5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A privação auditiva por meio de tampões de silicone simula uma perda auditiva condutiva. Uma vez que esses tampões foram depositados tão logo se abriram os meatos acústicos dos camundongos, essa privação sensorial reproduz o que seria em seres humanos a incidência de uma surdez pré-lingual. Ademais, cabe destaque que para análise dos efeitos cognitivos da privação auditiva esse modelo elimina diversas outras variáveis presentes em modelos de perda auditiva por trauma sonoro ou drogas ototóxicas. Em resumo, nossos resultados indicam que de fato a privação auditiva parcial por si mesma é capaz de promover alterações na motricidade e na memória além de sugerir que o prejuízo cognitivo seria consequência da de uma menor densidade dendrítica nos neurônios do DG dos animais tampados. Portanto, as alterações motoras, cognitivas e neuroplásticas descritas se correlacionam-se diretamente com a privação sensorial sonora sem interferência de alterações autonômicas, inflamatórias e hormonais causadas por ruído ou possíveis efeitos colaterais farmacológicos de drogas ototóxicas. Todavia, o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos que embasem essa correlação requer mais experimentos como, por exemplo, a medida do LTP hipocampal, análise da morfologia dendrítica de neurônios do córtex auditivo primário e a análise tipológica das espinhas dendríticas dos neurônios do DG. Outro ponto a se investigar são possíveis interferências do ciclo estral das fêmeas sobre esses efeitos, pois receptores para o estrogênio estão presentes em regiões corticais e subcorticais que desempenham funções límbicas e cognitivas.

REFERÊNCIAS

- ACCORSI-MENDONÇA, D. et al. Synaptic profile of nucleus tractus solitarius neurons involved with the peripheral chemoreflex pathways. **Neuroscience**, v. 197, 2011.
- ALAHMED, S.; HERBERT, J. Strain differences in proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult rat and the response to fluoxetine are dependent on corticosterone. **Neuroscience**, v. 157, n. 3, p. 677–682, 2008.
- ALBERS, M. W. et al. **At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease** *Alzheimer's and Dementia*, 2015.
- ALBERT, M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 270–279, maio 2011.
- ALFANDARI, D. et al. Brain Volume Differences Associated With Hearing Impairment in Adults. **Trends in hearing**, v. 22, p. 2331216518763689, 2018.
- ANAND, K.; DHIKAV, V. **Hippocampus in health and disease: An overview** *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2012.
- ANDERSEN, P. et al. **The Hippocampus Book**. [s.l: s.n.].
- ANGELUCCI, F. et al. Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. **Behavioural Pharmacology**, v. 18, n. 5–6, 2007.
- ANJOS, W. T. DOS et al. Correlação entre as classificações de perdas auditivas e o reconhecimento de fala. **Revista CEFAC**, v. 16, n. 4, 2014.
- ANTONI, F. A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. **Endocrine Reviews**, v. 7, n. 4, 1986.
- AOKI, M. et al. Hearing loss is associated with hippocampal atrophy and high cortisol/dehydroepiandrosterone sulphate ratio in older adults. **International Journal of Audiology**, v. 60, n. 4, p. 293–299, 1 abr. 2021.
- APPLE, D. M.; SOLANO-FONSECA, R.; KOKOVAY, E. **Neurogenesis in the aging brain** *Biochemical Pharmacology*, 2017.
- APPLEGATE, C. D. et al. Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. **Physiology and Behavior**, v. 31, n. 3, 1983.
- ARONOV, D.; NEVERS, R.; TANK, D. W. Mapping of a non-spatial dimension by the

hippocampal–entorhinal circuit. **Nature**, v. 543, n. 7647, p. 719–722, 2017.

BABISCH, W. **Stress hormones in the research on cardiovascular effects of noise***Noise and Health*, 2003.

BECKMANN, D. et al. Hippocampal Synaptic Plasticity, Spatial Memory, and Neurotransmitter Receptor Expression Are Profoundly Altered by Gradual Loss of Hearing Ability. **Cerebral Cortex**, v. 30, n. 8, 2020.

BELANGER, H. G. et al. Cognitive sequelae of blast-related versus other mechanisms of brain trauma. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 15, n. 1, 2009.

BELARBI, K.; ROSI, S. **Modulation of adult-born neurons in the inflamed hippocampus***Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013.

BERGLUND, B.; LINDVALL, T.; SCHWELA, D. H. New Who Guidelines for Community Noise. **Noise & Vibration Worldwide**, v. 31, n. 4, 2000.

BERTAINA-ANGLADE, V. et al. The object recognition task in rats and mice: A simple and rapid model in safety pharmacology to detect amnesic properties of a new chemical entity. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 54, n. 2, p. 99–105, 2006.

BETTCHER, B. M. et al. Cerebrospinal Fluid and Plasma Levels of Inflammation Differentially Relate to CNS Markers of Alzheimer’s Disease Pathology and Neuronal Damage. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 62, n. 1, 2018.

BETTIO, L. E. B.; RAJENDRAN, L.; GIL-MOHAPEL, J. **The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline***Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017.

BHARADWAJ, H. M. et al. Cochlear neuropathy and the coding of supra-threshold sound. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 8, n. FEB, 2014.

BICKFORD-WIMER, P. C. et al. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: A model system in the rat. **Biological Psychiatry**, v. 27, n. 2, 1990.

BLISS, T. V. P.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, v. 361, n. 6407, p. 31–39, 1993.

BLISS, T. V. P.; LØMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **The Journal of Physiology**, v. 232, n. 2, p. 331–356, 1 jul. 1973.

BLUSZTAJN, J. K.; RINNOFNER, J. Intrinsic cholinergic neurons in the hippocampus: Fact or artifact? **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, v. 8, n. MAR, 2016.

BOSE, M. et al. Effect of the environment on the dendritic morphology of the rat

auditory cortex. **Synapse**, v. 64, n. 2, 2010.

BRAGER, D. H.; JOHNSTON, D. Plasticity of Intrinsic Excitability during Long-Term Depression Is Mediated through mGluR-Dependent Changes in **in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons**. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 51, p. 13926 LP – 13937, 19 dez. 2007.

BRANDALISE, F. The Dendritic NMDA Spike as a Fundamental Mechanism Initiating Associative Plasticity in the CA3 Region of the Hippocampus. 1 jan. 2016.

BURRONE, J.; MURTHY, V. N. **Synaptic gain control and homeostasis****Current Opinion in Neurobiology**, 2003.

CAI, Y. et al. Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. **European Heart Journal**, v. 38, n. 29, 2017.

CAILLAUD, M. et al. Evidence of a relation between hippocampal volume, white matter hyperintensities, and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. **Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 75, n. 7, 2020.

CAMERON, H. A.; GOULD, E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. **Neuroscience**, v. 61, n. 2, p. 203–209, 1994.

CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: A PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 324, n. 2, 1992.

CARDIN, V. **Effects of aging and adult-onset hearing loss on cortical auditory regions****Frontiers in Neuroscience**, 2016.

CARDON, G.; CAMPBELL, J.; SHARMA, A. **Plasticity in the developing auditory cortex: Evidence from children with sensorineural hearing loss and auditory neuropathy spectrum disorder****Journal of the American Academy of Audiology**, 2012.

CAVE, K. M.; CORNISH, E. M.; CHANDLER, D. W. Blast injury of the ear: Clinical update from the global war on terror. **Military Medicine**, v. 172, n. 7, 2007.

CENQUIZCA, L. A.; SWANSON, L. W. **Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex****Brain Research Reviews**, 2007.

CHABA. Speech understanding and aging. Working Group on Speech Understanding and Aging. Committee on Hearing, Bioacoustics, and Biomechanics, Commission on Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 83, n. 3, p. 859–895, mar. 1988.

- CHANDA, S.; OH, S.; XU-FRIEDMAN, M. A. Calcium imaging of auditory nerve fiber terminals in the cochlear nucleus. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 195, n. 1, p. 24–29, 2011.
- CHANG, E. F.; MERZENICH, M. M. Environmental noise retards auditory cortical development. **Science**, v. 300, n. 5618, 2003.
- CHAU, J. K. et al. **Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss** *Laryngoscope*, 2010.
- CHEN, G.-D. et al. Too much of a good thing: Long-term treatment with salicylate strengthens outer hair cell function but impairs auditory neural activity. **Hearing Research**, v. 265, n. 1, p. 63–69, 2010a.
- CHEN, T. Y. et al. Sex-specific role of thioredoxin in neuroprotection against iron-induced brain injury conferred by estradiol. **Stroke**, v. 41, n. 1, 2010b.
- CHEN, Y. C. et al. Tinnitus and hyperacusis involve hyperactivity and enhanced connectivity in auditory-limbic-arousal-cerebellar network. **eLife**, v. 4, n. MAY, 2015.
- CHENG, L. et al. Moderate noise induced cognition impairment of mice and its underlying mechanisms. **Physiology and Behavior**, v. 104, n. 5, 2011.
- CHENGZHI, C. et al. Recovery of chronic noise exposure induced spatial learning and memory deficits in young male Sprague-Dawley rats. **Journal of Occupational Health**, v. 53, n. 3, 2011.
- CHERBUIN, N. et al. Hippocampal atrophy is associated with subjective memory decline: The PATH through life study. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 23, n. 5, 2015.
- CHERKO, M.; HICKSON, L.; BHUTTA, M. **Auditory deprivation and health in the elderly** *Maturitas*, 2016.
- CIEŚLA, K.; LEWANDOWSKA, M.; SKARŻYŃSKI, H. Health-related quality of life and mental distress in patients with partial deafness: preliminary findings. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 273, n. 3, 2016.
- CLARKSON, C.; ANTUNES, F. M.; RUBIO, M. E. Conductive hearing loss has long-lasting structural and molecular effects on presynaptic and postsynaptic structures of auditory nerve synapses in the cochlear nucleus. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 39, p. 10214–10227, 2016.
- COSETTI, M. K.; LALWANI, A. K. Is cochlear implantation safe and effective in the elderly? **Laryngoscope**, v. 125, n. 6, 2015.
- COSTA-GUARISCO, L. P. et al. Percepção da perda auditiva: Utilização da escala subjetiva de faces para triagem auditiva em idosos. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 11, 2017.

- CUI, B. et al. Chronic noise exposure causes persistence of tau hyperphosphorylation and formation of NFT tau in the rat hippocampus and prefrontal cortex. **Experimental Neurology**, v. 238, n. 2, 2012.
- CUI, B.; WU, M.; SHE, X. Effects of chronic noise exposure on spatial learning and memory of rats in relation to neurotransmitters and NMDAR2B alteration in the hippocampus. **Journal of Occupational Health**, v. 51, n. 2, 2009.
- CUNHA, A. O. S. et al. Inhibition of long-term potentiation in the schaffer-CA1 pathway by repetitive high-intensity sound stimulation. **Neuroscience**, v. 310, 2015.
- CUNHA, A. O. S. et al. Long-term high-intensity sound stimulation inhibits h current (I_h) in CA1 pyramidal neurons. **European Journal of Neuroscience**, v. 47, n. 11, 2018.
- CUNHA, A. O. S. et al. Increased hippocampal GABAergic inhibition after long-term high-intensity sound exposure. **PloS one**, v. 14, n. 5, p. e0210451–e0210451, 8 maio 2019.
- DANIEL, J.; DAVID, M. A. Hippocampus. **The Synaptic Organization of the Brain**, p. 423–425, 1998.
- DAW, N. W. **Critical Periods: Motion Sensitivity Is Early in All Areas** **Current Biology**, 2009.
- DE BOER, S. F.; VAN DER GUGTEN, J.; SLANGEN, J. L. Plasma catecholamine and corticosterone responses to predictable and unpredictable noise stress in rats. **Physiology & Behavior**, v. 45, n. 4, p. 789–795, 1989.
- DE DEUS, J. L. et al. A single episode of high intensity sound inhibits long-term potentiation in the hippocampus of rats. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.
- DE DEUS, J. L. et al. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates Inhibition of Hippocampal Long-Term Potentiation by High-Intensity Sound. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 41, n. 4, 2021.
- DEAL, J. A. et al. Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: The health ABC study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 72, n. 5, 2017.
- DEAN, I.; HARPER, N. S.; MCALPINE, D. Neural population coding of sound level adapts to stimulus statistics. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 12, 2005.
- DONG, Y. et al. Association between age-related hearing loss and cognitive decline in C57BL/6J mice. **Molecular Medicine Reports**, v. 18, n. 2, 2018.
- DOO, J. G. et al. **Biomarkers suggesting favorable prognostic outcomes in sudden sensorineural hearing loss** **International Journal of Molecular Sciences**, 2020.

- DRAGO, F. et al. Behavioral and neurochemical alterations induced by reversible conductive hearing loss in aged male rats. **Neuroscience Letters**, v. 205, n. 1, 1996.
- DRAGUNOW, M.; FAULL, R. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 29, n. 3, 1989.
- DU, A. T. et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 71, n. 4, 2001.
- DU, F. Golgi-Cox Staining of Neuronal Dendrites and Dendritic Spines With FD Rapid GolgiStain™ Kit. **Current protocols in neuroscience**, v. 88, n. 1, p. e69, jun. 2019.
- DU, Y. et al. Increased activity in frontal motor cortex compensates impaired speech perception in older adults. **Nature Communications**, v. 7, 2016.
- DZHAMBOV, A. M. et al. Pathways linking residential noise and air pollution to mental ill-health in young adults. **Environmental Research**, v. 166, 2018.
- ECKERT, M. A. et al. White matter hyperintensities predict low frequency hearing in older adults. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO**, v. 14, n. 3, p. 425–433, jun. 2013.
- ECKERT, M. A.; VADEN, K. I.; DUBNO, J. R. Age-Related Hearing Loss Associations With Changes in Brain Morphology. **Trends in Hearing**, v. 23, 2019.
- EGGERMONT, J. J. Chapter 11 - Noise in the Brain. In: **Noise and the Brain**. [s.l.: s.n.].
- EHLERS, C. L. et al. Long-latency event-related potentials in rats: Effects of task and stimulus parameters. **Neuroscience**, v. 62, n. 3, 1994.
- EKDAHL, C. T. Microglial activation-tuning and pruning adult neurogenesis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3 MAR, 2012.
- ELEZGARAI, I. et al. Developmental expression of the group III metabotropic glutamate receptor mGluR4a in the medial nucleus of the trapezoid body of the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 411, n. 3, 1999.
- FAN, Y. et al. Activity-dependent decrease of excitability in rat hippocampal neurons through increases in Ih. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 11, 2005.
- FELDMAN, S.; CONFORTI, N.; WEIDENFELD, J. Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 19, n. 2, 1995.
- FELDMANN, M. et al. Early Loss of Vision Results in Extensive Reorganization of Plasticity-Related Receptors and Alterations in Hippocampal Function That Extend Through Adulthood. **Cerebral Cortex**, v. 29, n. 2, 2019.

- FERNANDEZ-QUEZADA, D. et al. Male rats exhibit higher pro-BDNF, c-Fos and dendritic tree changes after chronic acoustic stress. **BioScience Trends**, v. 13, n. 6, 2019.
- FIEST, K. M. et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 43, n. S1, p. S51–S82, 2016.
- FIGUROV, A. et al. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. **Nature**, v. 381, n. 6584, 1996.
- FORASTER, M. et al. Exposure to road, railway, and aircraft noise and arterial stiffness in the SAPALDIA study: Annual average noise levels and temporal noise characteristics. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 9, 2017.
- FORTUNATO, S. et al. **A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing** *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2016.
- FRENZILLI, G. et al. Loud noise exposure produces DNA, neurotransmitter and morphological damage within specific brain areas. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 11, 2017.
- FREUND, T. F.; BUZSÁKI, G. Interneurons of the Hippocampus. **Hippocampus**, v. 6, n. 4, 1996.
- FRIEDERICI, A. D. **The cortical language circuit: From auditory perception to sentence comprehension** *Trends in Cognitive Sciences*, 2012.
- FRIEDMANN, N.; RUSOU, D. **Critical period for first language: The crucial role of language input during the first year of life** *Current Opinion in Neurobiology*, 2015.
- FUCHS, E. et al. **Alterations of neuroplasticity in depression: The hippocampus and beyond**. *European Neuropsychopharmacology. Anais...2004*
- GAGE, G. J.; KIPKE, D. R.; SHAIN, W. Whole Animal Perfusion Fixation for Rodents. **JoVE**, n. 65, p. e3564, 2012.
- GALE, S. A.; ACAR, D.; DAFFNER, K. R. Dementia. **The American journal of medicine**, v. 131, n. 10, p. 1161–1169, out. 2018.
- GARNEFSKI, N.; KRAAIJ, V. Cognitive coping and goal adjustment are associated with symptoms of depression and anxiety in people with acquired hearing loss. **International Journal of Audiology**, v. 51, n. 7, p. 545–550, 1 jul. 2012.
- GEINISMAN, Y. et al. Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: Behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. **Progress in Neurobiology**, v. 45, n. 3, p. 223–252, 1995.
- GEMMA, C.; BACHSTETTER, A. D. **The role of microglia in adult hippocampal**

neurogenesis *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013.

GHONEIM, F. M. et al. Protective effect of chronic caffeine intake on gene expression of brain derived neurotrophic factor signaling and the immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein and Ki-67 in Alzheimer's disease. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 7, 2015.

GOBLE, T. J.; MØLLER, A. R.; THOMPSON, L. T. Acute high-intensity sound exposure alters responses of place cells in hippocampus. **Hearing Research**, v. 253, n. 1–2, 2009.

GOINES LISA, R. N.; LOUIS HAGLER, M. . Noise Pollution: A modern plague. **Southern Medical Journal**, v. 100, n. 3, 2007.

GOMAA, M. A. M. et al. Depression, Anxiety and Stress Scale in patients with tinnitus and hearing loss. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 271, n. 8, p. 2177–2184, 2014.

GONÇALVES, J. T.; SCHAFER, S. T.; GAGE, F. H. **Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior** *Cell*, 2016.

GONG, X. et al. Environmental enrichment reduces adolescent anxiety- and depression-like behaviors of rats subjected to infant nerve injury. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 262, 2018.

GORDON, K. A.; JIWANI, S.; PAPSIN, B. C. **What is the optimal timing for bilateral cochlear implantation in children?** *Cochlear implants international* Taylor & Francis, , 2011.

GOTTSCHALK, W. A. et al. Signaling mechanisms mediating BDNF modulation of synaptic plasticity in the hippocampus. **Learning and Memory**, v. 6, n. 3, 1999.
GOULD, T. D.; DAO, D. T.; KOVACSICS, C. E. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. **Neuromethods**, v. 42, p. 1–20, 2009.

GOURÉVITCH, B. et al. **Is the din really harmless? Long-term effects of non-traumatic noise on the adult auditory system** *Nature Reviews Neuroscience*, 2014.

GRANDE, G. et al. Remodelling at the calyx of Held-MNTB synapse in mice developing with unilateral conductive hearing loss. **Journal of Physiology**, v. 592, n. 7, p. 1581–1600, 2014.

GRAY, T. S.; CARNEY, M. E.; MAGNUSON, D. J. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotropin release. **Neuroendocrinology**, v. 50, n. 4, 1989.

GUERRA-CARRILLO, B.; MACKEY, A. P.; BUNGE, S. A. **Resting-state fMRI: A window into human brain plasticity** *Neuroscientist*, 2014.

GUERREIRO, M. J. S.; VAN GERVEN, P. W. M. Disregarding hearing loss leads to

overestimation of age-related cognitive decline. **Neurobiology of Aging**, v. 56, 2017.

GURGEL, R. K. et al. Relationship of hearing loss and dementia: A prospective, population-based study. **Otology and Neurotology**, v. 35, n. 5, 2014.

HABIB, M. G. et al. Speech production intelligibility of early implanted pediatric cochlear implant users. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 74, n. 8, p. 855–859, ago. 2010.

HAHAD, O. et al. The cardiovascular effects of noise. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 116, n. 14, p. 245–250, 2019.

HAYES, S. H. et al. Noise-induced hearing loss alters hippocampal glucocorticoid receptor expression in rats. **Hearing Research**, v. 379, 2019.

HÉBERT, S.; LUPIEN, S. J. The sound of stress: Blunted cortisol reactivity to psychosocial stress in tinnitus sufferers. **Neuroscience Letters**, v. 411, n. 2, p. 138–142, 2007.

HEGEWALD, J. et al. **Traffic noise and mental health: A systematic review and meta-analysis** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020.

HENCKENS, M. J. A. G. et al. Stress-induced alterations in large-scale functional networks of the rodent brain. **NeuroImage**, v. 105, 2015.

HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015.

HENRY, K. S. Animal models of hidden hearing loss: Does auditory-nerve-fiber loss cause real-world listening difficulties? **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 118, 2022.

HERMIDA, D. et al. Developmental increase in postsynaptic alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid receptor compartmentalization at the calyx of held synapse. **Journal of Comparative Neurology**, v. 495, n. 5, p. 624–634, 2006.

HERZOG, J. et al. Acute exposure to nocturnal train noise induces endothelial dysfunction and pro-thromboinflammatory changes of the plasma proteome in healthy subjects. **Basic Research in Cardiology**, v. 114, n. 6, 2019.

HESTER, E. The Evolution of the Auditory System: A Tutorial. **Contemporary Issues in Communication Science and Disorders**, v. 32, n. Spring, 2005.

HIRANO, Y. et al. Effect of unpleasant loud noise on hippocampal activities during picture encoding: An fMRI study. **Brain and Cognition**, v. 61, n. 3, 2006.

HITIER, M. et al. The effects of selective electrical stimulation of the rat cochlea on hippocampal field potentials. **Hearing Research**, v. 395, 2020.

- HJORTEBJERG, D. et al. Exposure to road traffic noise and behavioral problems in 7-year-old children: A cohort study. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 2, 2016.
- HOLLANDS, C.; BARTOLOTTI, N.; LAZAROV, O. **Alzheimer's Disease and Hippocampal Adult Neurogenesis; Exploring Shared Mechanisms** *Frontiers in Neuroscience*, 2016.
- HUANG, Z.; WALKER, M. C.; SHAH, M. M. Loss of dendritic HCN1 subunits enhances cortical excitability and epileptogenesis. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 35, 2009.
- HUDSON, A. E. Genetic Reporters of Neuronal Activity: c-Fos and G-CaMP6. In: **Methods in Enzymology**. [s.l.: s.n.]. v. 603.
- HUGO, J.; GANGULI, M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Clinics in geriatric medicine**, v. 30, n. 3, p. 421–442, ago. 2014.
- HUMES, L. E. et al. Are age-related changes in cognitive function driven by age-related changes in sensory processing? **Attention, Perception, and Psychophysics**, v. 75, n. 3, 2013.
- IWASAKI, S. et al. Developmental changes in calcium channel types mediating central synaptic transmission. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 59–65, 2000.
- IWASAKI, S.; TAKAHASHI, T. Developmental changes in calcium channel types mediating synaptic transmission in rat auditory brainstem. **Journal of Physiology**, v. 509, n. 2, 1998.
- IWASAKI, S.; TAKAHASHI, T. Developmental regulation of transmitter release at the calyx of Held in rat auditory brainstem. **Journal of Physiology**, v. 534, n. 3, 2001.
- JACK JR, C. R. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 257–262, maio 2011.
- JAFARI, Z. et al. Corticosterone response to gestational stress and postpartum memory function in mice. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, 2017.
- JAFARI, Z.; KOLB, B. E.; MOHAJERANI, M. H. Chronic traffic noise stress accelerates brain impairment and cognitive decline in mice. **Experimental Neurology**, v. 308, p. 1–12, 2018.
- JAFARI, Z.; KOLB, B. E.; MOHAJERANI, M. H. **Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes** *Ageing Research Reviews*, 2019.
- JANKORD, R.; HERMAN, J. P. **Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-**

adrenocortical function during acute and chronic stress. Annals of the New York Academy of Sciences. **Anais...**2008

JAUREGUI-HUERTA, F. et al. Hippocampal cytotogenesis and spatial learning in senile rats exposed to chronic variable stress: Effects of previous early life exposure to mild stress. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, n. JUL, 2015.

JÁUREGUI-HUERTA, F. et al. Chronic exposure of juvenile rats to environmental noise impairs hippocampal cell proliferation in adulthood. **Noise and Health**, v. 13, n. 53, 2011.

JEFFERY, K. J. **The Hippocampus: From Memory, to Map, to Memory** **MapTrends in Neurosciences**, 2018.

KANDEL, E. R. **Princípios de Neurociências**. 3 ed ed. [s.l: s.n.].

KARNS, C. M.; DOW, M. W.; NEVILLE, H. J. Altered cross-modal processing in the primary auditory cortex of congenitally deaf adults: A visual-somatosensory fMRI study with a double-flash illusion. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 28, 2012.

KEMP, A.; MANAHAN-VAUGHAN, D. **Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes?****Trends in Neurosciences**, 2007.

KHALIL, M. Evolution of Auditory Perception, The. In: **Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science**. [s.l: s.n.].

KHAN, A. et al. Environmental pollution is associated with increased risk of psychiatric disorders in the US and Denmark. **PLoS Biology**, v. 17, n. 8, 2019.

KHAZEN, T. et al. Different mechanisms underlie stress-induced changes in plasticity and metaplasticity in the prefrontal cortex of juvenile and adult animals: Emotional-induced metaplasticity in the prefrontal cortex. **Neurobiology of learning and memory**, v. 154, p. 5–11, out. 2018.

KIM, J. J. et al. Stress-induced alterations in hippocampal plasticity, place cells, and spatial memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 46, 2007.

KIM, J. J.; HALLER, J. Glucocorticoid Hyper- and Hypofunction. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1113, n. 1, p. 291–303, 1 out. 2007.

KIRSTE, I. et al. Is silence golden? Effects of auditory stimuli and their absence on adult hippocampal neurogenesis. **Brain Structure and Function**, v. 220, n. 2, 2015.

KLEIM, J. A.; JONES, T. A. **Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage****Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, 2008.

KNIPPER, M. et al. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. 2020.

KNOPMAN, D. S. et al. Incidence of dementia among participants and nonparticipants in a longitudinal study of cognitive aging. **American journal of epidemiology**, v. 180, n. 4, p. 414–423, 15 ago. 2014.

KNUDSEN, E. I. **Fundamental components of attention** *Annual Review of Neuroscience*, 2007.

KOEHL, M.; ABROUS, D. N. A new chapter in the field of memory: Adult hippocampal neurogenesis. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 6, 2011.

KOHARA, K. et al. Cell type–specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 269–279, 2014.

KOLB, B.; WHISHAW, I. Q. **Fundamentals of human neuropsychology, 6th ed.** [s.l: s.n.].

KRAL, A. **Auditory critical periods: A review from system’s perspective** *Neuroscience*, 2013.

KRAL, A. et al. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. **The Lancet. Neurology**, v. 15, n. 6, p. 610–621, maio 2016.

KRAL, A.; EGGERMONT, J. J. What’s to lose and what’s to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. **Brain Research Reviews**, v. 56, n. 1, p. 259–269, 2007.

KRAL, A.; SHARMA, A. **Developmental neuroplasticity after cochlear implantation** *Trends in Neurosciences*, 2012.

KRAUS, K. S. et al. Noise trauma impairs neurogenesis in the rat hippocampus. **Neuroscience**, v. 167, n. 4, 2010.

KRAUS, K. S.; CANLON, B. **Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus** *Hearing Research*, 2012.

KUJAWA, S. G.; LIBERMAN, M. C. Adding insult to injury: Cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 45, 2009.

KURIOKA, T.; MOGI, S.; YAMASHITA, T. Decreasing auditory input induces neurogenesis impairment in the hippocampus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

LA ROSA, L. R. DE et al. **The role of insulin-like growth factor 1 in the progression of age-related hearing loss** *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017.

LALWANI, P. et al. Neural distinctiveness declines with age in auditory cortex and is associated with auditory GABA levels. **NeuroImage**, v. 201, 2019.

LAUGHLIN, G. A. et al. Fetuin-A, a new vascular biomarker of cognitive decline in

older adults. **Clinical endocrinology**, v. 81, n. 1, p. 134–140, jul. 2014.

LE, T. N. et al. **Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options** *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2017.

LEÃO, R. M. et al. Presynaptic Na⁺ channels: Locus, development, and recovery from inactivation at a high-fidelity synapse. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 14, 2005a.

LEÃO, R. M. et al. Presynaptic Na⁺ channels: Locus, development, and recovery from inactivation at a high-fidelity synapse. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 14, 2005b.

LEÃO, R. M.; VON GERSDORFF, H. Noradrenaline increases high-frequency firing at the calyx of Held synapse during development by inhibiting glutamate release. **Journal of Neurophysiology**, v. 87, n. 5, 2002a.

LEÃO, R. M.; VON GERSDORFF, H. Noradrenaline increases high-frequency firing at the calyx of Held synapse during development by inhibiting glutamate release. **Journal of Neurophysiology**, v. 87, n. 5, 2002b.

LEÃO, R. M.; VON GERSDORFF, H. **Synaptic vesicle pool size, release probability and synaptic depression are sensitive to Ca²⁺ buffering capacity in the developing rat calyx of held**. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. **Anais...**2009

LEAO, R. N. et al. Hyperpolarization-activated (I_h) currents in auditory brainstem neurons of normal and congenitally deaf mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 1, p. 147–157, jul. 2005.

LEÃO, R. N. et al. Altered sodium currents in auditory neurons of congenitally deaf mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 4, p. 1137–1146, ago. 2006.

LESICKO, A. M. H. et al. Connectional modularity of top-down and bottom-up multimodal inputs to the lateral cortex of the mouse inferior colliculus. **Journal of Neuroscience**, v. 36, n. 43, 2016.

LEVER, C.; BURTON, S.; O'KEEFE, J. **Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation** *Reviews in the Neurosciences*, 2006.

LIN, F. R. et al. Hearing loss and incident dementia. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 2, 2011a.

LIN, F. R. et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 4, 2013.

LIN, F. R. et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. **NeuroImage**, v. 90, p. 84–92, 15 abr. 2014.

LIN, F. R.; ALBERT, M. Hearing loss and dementia – who is listening? **Aging & Mental Health**, v. 18, n. 6, p. 671–673, 18 ago. 2014.

LIN, H. W. et al. Primary neural degeneration in the guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. **JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 12, n. 5, 2011b.

LIN, T. et al. Systemic inflammation mediates age-related cognitive deficits. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. AUG, 2018.

LINDENBERGER, U.; BALTES, P. B. Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. **Psychology and Aging**, v. 9, n. 3, 1994.

LIU, L. et al. Noise induced hearing loss impairs spatial learning/memory and hippocampal neurogenesis in mice. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

LIU, L. et al. Hippocampal mechanisms underlying impairment in spatial learning long after establishment of noise-induced hearing loss in CBA mice. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 12, 2018.

LIVINGSTON, G. et al. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, v. 390, 2017.

LLEDO, P. M.; ALONSO, M.; GRUBB, M. S. **Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits** *Nature Reviews Neuroscience*, 2006.

LOUGHREY, D. G. et al. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia a systematic review and meta-analysis. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 144, n. 2, p. 115–126, 2018.

LUEPTOW, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. **JoVE**, n. 126, p. e55718, 2017.

LUINE, V. N. et al. Chronic stress and neural function: accounting for sex and age. **Journal of neuroendocrinology**, v. 19, n. 10, p. 743–751, out. 2007.

LÜSCHER, C.; MALENKA, R. C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 4, n. 6, p. a005710, 1 jun. 2012.

MAGEE, J. C. Dendritic Ih normalizes temporal summation in hippocampal CA1 neurons. **Nature Neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 508–514, 1999.

MAGGIO, N.; SEGAL, M. Corticosteroid Regulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampus. **TheScientificWorldJOURNAL**, v. 10, p. 573510, 2010.

MAKARY, C. A. et al. Age-related primary cochlear neuronal degeneration in human temporal bones. **JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 12, n. 6, 2011.

MALENKA, R. C.; BEAR, M. F. **LTP and LTD: An embarrassment of riches** *Neuron*, 2004.

MANIKANDAN, S. et al. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. **Neuroscience Letters**, v. 399, n. 1–2, 2006.

MANLEY, G. A. **Comparative Auditory Neuroscience: Understanding the Evolution and Function of Ears**JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2017.

MANOHAR, S. et al. Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long term spatial memory. **Hearing Research**, v. 395, 2020.

MARDER, E.; GOAILLARD, J. M. **Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function**Nature Reviews Neuroscience, 2006.

MASTERTON, B.; HEFFNER, H.; RAVIZZA, R. The Evolution of Human Hearing. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 45, n. 4, 1969.

MAYFORD, M.; SIEGELBAUM, S. A.; KANDEL, E. R. Synapses and memory storage. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 4, n. 6, jun. 2012.

MCFADDEN, S. L. et al. Time course of efferent fiber and spiral ganglion cell degeneration following complete hair cell loss in the chinchilla. **Brain Research**, v. 997, n. 1, 2004.

MCINTOSH, A. R.; GONZALEZ-LIMA, F. Large-scale functional connectivity in associative learning: Interrelations of the rat auditory, visual, and limbic systems. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 6, 1998.

METIDIERI, M. M. et al. **Noise-Induced Hearing Loss (NIHL): Literature review with a focus on occupational medicine**International Archives of Otorhinolaryngology, 2013.

MIKAELIAN, D. O. Development and degeneration of hearing in the C57/b16 mouse: Relation of electrophysiologic responses from the round window and cochlear nucleus to cochlear anatomy and behavioral responses. **The Laryngoscope**, v. 89, n. 1, 1979.

MINICHIELLO, L. **TrkB signalling pathways in LTP and learning**Nature Reviews Neuroscience, 2009.

MOHEDANO-MORIANO, A. et al. **Topographical and laminar distribution of cortical input to the monkey entorhinal cortex**. Journal of Anatomy. **Anais...**2007

MOLINA, S. J. et al. Exposure of Developing Male Rats to One or Multiple Noise Sessions and Different Housing Conditions: Hippocampal Thioredoxin Changes and Behavioral Alterations. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 13, 2019.

MOLINA, S. J.; BUJÁN, G. E.; GUELMAN, L. R. Noise-induced hippocampal oxidative imbalance and aminoacidergic neurotransmitters alterations in developing male rats: Influence of enriched environment during adolescence. **Developmental**

Neurobiology, v. 81, n. 2, 2021.

MORGADO-BERNAL, I. **Learning and memory consolidation: Linking molecular and behavioral data***Neuroscience*, 2011.

MORITA, Y. et al. Age-related Hearing Loss Is Strongly Associated With Cognitive Decline Regardless of the APOE4 Polymorphism. **Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology**, v. 40, n. 10, p. 1263–1267, dez. 2019.

MORTON, N. E. Genetic Epidemiology of Hearing Impairment. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 630, n. 1, 1991.

MOXON, K. A. et al. Multiple single units and population responses during inhibitory gating of hippocampal auditory response in freely-moving rats. **Brain Research**, v. 825, n. 1–2, 1999.

MUNOZ-LOPEZ, M. M.; MOHEDANO-MORIANO, A.; INSAUSTI, R. **Anatomical pathways for auditory memory in primates***Frontiers in Neuroanatomy*, 2010.

MÜNDEL, T. et al. **Adverse cardiovascular effects of traffic noise with a focus on nighttime noise and the new WHO noise guidelines***Annual Review of Public Health*, 2019.

MÜNDEL, T. et al. **Noise and cardiovascular risk: nighttime aircraft noise acutely triggers cardiovascular death***European heart journal*NLM (Medline), , 21 fev. 2021.

NADHIMI, Y.; LLANO, D. A. **Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature***Hearing Research*, 2021.

NAVNTOFT, C. A.; MAROZEAU, J.; BARKAT, T. R. Cochlear implant surgery and electrically-evoked auditory brainstem response recordings in C57BL/6 mice. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2019, n. 143, 2019.

NORËA, A. J. et al. Spectrally enhanced acoustic environment disrupts frequency representation in cat auditory cortex. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 7, 2006.

OGDEN, J. A. **FRACTURED MINDS: A CASE-STUDY APPROACH TO CLINICAL NEUROPSYCHOLOGY**. [s.l: s.n.]. v. 24

OSBORNE, M. T. et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans. **European Heart Journal**, v. 41, n. 6, 2020.

OUDA, L. et al. Structural changes in the adult rat auditory system induced by brief postnatal noise exposure. **Brain Structure and Function**, v. 221, n. 1, 2016.

PALUDETTI, G. et al. **Infant hearing loss: from diagnosis to therapy***ACTA oTorhinolAryngologiCA iTAlICA*. [s.l: s.n.].

- PARK, S. Y. et al. Cognitive decline and increased hippocampal p-tau expression in mice with hearing loss. **Behavioural Brain Research**, v. 342, 2018.
- PASCUAL, B. et al. Large-scale brain networks of the human left temporal pole: A functional connectivity MRI study. **Cerebral Cortex**, v. 25, n. 3, 2015.
- PASSCHIER-VERMEER, W.; PASSCHIER, W. F. Noise Exposure and Public Health. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, 2000.
- PAXINOS, G.; FRANKLIN, K. B. J. **Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates**. [s.l.: s.n.].
- PEELLE, J. E. Listening Effort: How the Cognitive Consequences of Acoustic Challenge Are Reflected in Brain and Behavior. **Ear and hearing**, v. 39, n. 2, p. 204–214, 2018.
- PELKEY, K. A. et al. Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 4, p. 1619–1747, 27 set. 2017.
- PIENKOWSKI, M.; MUNGUIA, R.; EGGERMONT, J. J. Passive exposure of adult cats to bandlimited tone pip ensembles or noise leads to long-term response suppression in auditory cortex. **Hearing Research**, v. 277, n. 1–2, 2011.
- PIGNATELLI, M.; ROCKLAND, K. S. **Organization and development of hippocampal circuits**. [s.l.] Elsevier Inc., 2020.
- PJ, M.; JA, H.; TL, Z. Considerations for persons with mild traumatic brain injury. **Perspectives on Audiology**, v. 4, n. 1, 2009.
- PONTON, C. W. et al. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 2, p. 220–236, fev. 2000.
- POWELL, D. S. et al. Hearing Impairment and Cognition in an Aging World. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO**, v. 22, n. 4, p. 387–403, jul. 2021.
- PRICE, J. L. et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 9, 2001.
- QI, Y. et al. Long-Term Conductive Auditory Deprivation During Early Development Causes Irreversible Hearing Impairment and Cochlear Synaptic Disruption. **Neuroscience**, v. 406, p. 345–355, 2019.
- QIAN, Z. J. et al. A novel method of quantifying brain atrophy associated with age-related hearing loss. **NeuroImage: Clinical**, v. 16, p. 205–209, 2017.
- RADLEY, J. et al. **Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders** **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2015.

RAMOS, B. P.; ARNSTEN, A. F. T. **Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex***Pharmacology and Therapeutics*, 2007.

RIGTERS, S. C. et al. Hearing Impairment Is Associated with Smaller Brain Volume in Aging. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, n. JAN, p. 2, 2017.

RIQUELME, R. et al. A comparative study of age-related hearing loss in wild type and insulin-like growth factor I deficient mice. **Frontiers in Neuroanatomy**, n. JUNE, 2010.

RISHER, W. C. et al. Rapid Golgi Analysis Method for Efficient and Unbiased Classification of Dendritic Spines. **PLOS ONE**, v. 9, n. 9, p. e107591, 10 set. 2014.

RISOLD, P. Y.; SWANSON, L. W. Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. **Science**, v. 272, n. 5267, 1996.

ROCA-BARCELÓ, A. et al. Risk of cardiovascular mortality, stroke and coronary heart mortality associated with aircraft noise around Congonhas airport, São Paulo, Brazil: a small-area study. **Environmental Health: A Global Access Science Source**, v. 20, n. 1, 2021.

ROMERO, J. I. et al. Thioredoxin 1 and glutaredoxin 2 contribute to maintain the phenotype and integrity of neurons following perinatal asphyxia. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1850, n. 6, 2015.

ROSEMANN, S.; THIEL, C. M. Audio-visual speech processing in age-related hearing loss: Stronger integration and increased frontal lobe recruitment. **NeuroImage**, v. 175, 2018.

ROSEMANN, S.; THIEL, C. M. The effect of age-related hearing loss and listening effort on resting state connectivity. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

ROY, E. Cognitive Impairment. In: GELLMAN, M. D.; TURNER, J. R. (Eds.). . **Encyclopedia of Behavioral Medicine**. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 449–451.

RUDNER, M.; LUNNER, T. **Cognitive spare capacity and speech communication: A narrative overview***BioMed Research International*, 2014.

SAKURAI, Y. Coding of auditory temporal and pitch information by hippocampal individual cells and cell assemblies in the rat. **Neuroscience**, v. 115, n. 4, 2002.

SALTHOUSE, T. A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. **Psychological review**, v. 103, n. 3, p. 403–428, jul. 1996.

SAMSON, J. et al. Stress response in rat brain after different durations of noise exposure. **Neuroscience Research**, v. 57, n. 1, p. 143–147, 2007.

SANDLER, R.; SMITH, A. D. Coexistence of GABA and glutamate in mossy fiber

- terminals of the primate hippocampus: An ultrastructural study. **Journal of Comparative Neurology**, v. 303, n. 2, p. 177–192, 8 jan. 1991.
- SANES, D. H.; WOOLLEY, S. M. N. **A behavioral framework to guide research on central auditory development and plasticity** *Neuron*, 2011.
- SATO, K. **Effects of Microglia on Neurogenesis** *GLIA*, 2015.
- SAVE, E.; NERAD, L.; POU CET, B. Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. **Hippocampus**, v. 10, n. 1, 2000.
- SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 218, n. 2, 1983.
- SCHAETTE, R.; MCALPINE, D. Tinnitus with a normal audiogram: Physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 38, 2011.
- SCHNEIDER, J. A. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. **Neurology**, v. 69, n. 24, 2007.
- SCHRAM, M. T. et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, 2007.
- SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. **JoVE**, n. 96, p. e52434, 2015.
- SHARMA, A.; NASH, A. A.; DORMAN, M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. **Journal of Communication Disorders**, v. 42, n. 4, p. 272–279, 2009.
- SHEN, Y. et al. Sensorineural hearing loss may lead to dementia-related pathological changes in hippocampal neurons. **Neurobiology of Disease**, v. 156, 2021.
- SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. [s.l.: s.n.].
- SLABBEKOORN, H. **Noise pollution** *Current Biology* Cell Press, , 7 out. 2019.
- SLADE, K.; PLACK, C. J.; NUTTALL, H. E. **The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function** *Trends in Neurosciences*, 2020.
- SMITH, B. L. et al. Adolescent environmental enrichment prevents behavioral and physiological sequelae of adolescent chronic stress in female (but not male) rats. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 21, n. 5, p. 464–473, set. 2018.
- SOHMER, H.; FRIEDMAN, I. Prolonged conductive hearing loss in rat pups causes shorter brainstem transmission time. **Hearing Research**, v. 61, n. 1–2, p. 189–196, ago. 1992.
- SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's

disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.

Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, v. 7, n. 3, p. 280–292, maio 2011.

SPOENDLIN, H. Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve.

Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, v. 93, n. 4 II SUPPL. 112, 1984.

STANSFELD, S. A.; MATHESON, M. P. **Noise pollution: Non-auditory effects on health****British Medical Bulletin**, 2003.

STEBBINGS, K. A. et al. The impact of aging, hearing loss, and body weight on mouse hippocampal redox state, measured in brain slices using fluorescence imaging. **Neurobiology of Aging**, v. 42, p. 101–109, 2016a.

STEBBINGS, K. A. et al. Ageing-related changes in GABAergic inhibition in mouse auditory cortex, measured using in vitro flavoprotein autofluorescence imaging.

Journal of Physiology, v. 594, n. 1, p. 207–221, 2016b.

STELLA, F. et al. **Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus****Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 2012.

STERN, Y. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, p. 2015–2028, ago. 2009.

STRANGE, B. A. et al. **Functional organization of the hippocampal longitudinal axis****Nature Reviews Neuroscience**, 2014.

SUCKFÜLL, M. et al. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. **Otology and Neurotology**, v. 23, n. 3, 2002.

SUN, W. et al. Loudness perception affected by early age hearing loss. **Hearing Research**, v. 313, p. 18–25, 2014.

SWORDS, G. M. et al. **Auditory system dysfunction in Alzheimer disease and its prodromal states: A review****Ageing Research Reviews**, 2018.

TAI, S. Y. et al. Association of sudden sensorineural hearing loss with dementia: a nationwide cohort study. **BMC Neurology**, v. 21, n. 1, 2021.

TALJAARD, D. S. et al. The relationship between hearing impairment and cognitive function: a meta-analysis in adults. **Clinical Otolaryngology**, v. 41, n. 6, 2016.

TAMURA, H. et al. Chronic exposure to low frequency noise at moderate levels causes impaired balance in mice. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. e39807–e39807, 2012.

TASCHENBERGER, H. et al. Optimizing synaptic architecture and efficiency for high-frequency transmission. **Neuron**, v. 36, n. 6, 2002a.

TASCHENBERGER, H. et al. Optimizing synaptic architecture and efficiency for high-frequency transmission. **Neuron**, v. 36, n. 6, 2002b.

TASCHENBERGER, H.; VON GERSDORFF, H. Fine-tuning an auditory synapse for speed and fidelity: Developmental changes in presynaptic waveform, EPSC kinetics, and synaptic plasticity. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 24, 2000.

TEIPEL, S. et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. **The Lancet. Neurology**, v. 14, n. 10, p. 1037–1053, out. 2015.

TEN, V. S.; STARKOV, A. **Hypoxic-ischemic injury in the developing brain: The role of reactive oxygen species originating in mitochondria** *Neurology Research International*, 2012.

THAI-VAN, H. et al. **Plasticity of tonotopic maps in humans: Influence of hearing loss, hearing aids and cochlear implants** *Acta Oto-Laryngologica Informa Healthcare*, , 2010.

TOBIN, M. K. et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists in Aged Adults and Alzheimer's Disease Patients. **Cell Stem Cell**, v. 24, n. 6, 2019.

TOYODA, H. et al. **Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear** *Neural Plasticity*, 2011.

TUN, P. A.; MCCOY, S.; WINGFIELD, A. Aging, Hearing Acuity, and the Attentional Costs of Effortful Listening. **Psychology and Aging**, v. 24, n. 3, 2009.

TURNER, O.; WINDFUHR, K.; KAPUR, N. **Suicide in deaf populations: A literature review** *Annals of General Psychiatry*, 2007.

TZOUNOPOULOS, T.; LEÃO, R. M. Mechanisms of Memory and Learning in the Auditory System. p. 203–226, 2012.

UCHIDA, Y. et al. Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. OCT, 2018.

UCHIDA, Y. et al. **Age-related hearing loss and cognitive decline — The potential mechanisms linking the two** *Auris Nasus Larynx*, 2019.

VACHON, P. et al. Reorganization of the auditory, visual and multimodal areas in early deaf individuals. **Neuroscience**, v. 245, 2013.

VAN GROEN, T.; WYSS, J. M. Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: Olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. **Journal of Comparative Neurology**, v. 302, n. 3, 1990.

VIANA, L. M. et al. Cochlear neuropathy in human presbycusis: Confocal analysis of hidden hearing loss in post-mortem tissue. **Hearing Research**, v. 327, 2015.

VOSS, P. **Sensitive and critical periods in visual sensory deprivation** *Frontiers in Psychology*, 2013.

- WAYNE, R. V; JOHNSRUDE, I. S. A review of causal mechanisms underlying the link between age-related hearing loss and cognitive decline. **Ageing research reviews**, v. 23, n. Pt B, p. 154–166, set. 2015.
- WEAVER, J. D. et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: Macarthur studies of successful aging. **Neurology**, v. 59, n. 3, 2002.
- WEIDENFELD, J.; OVADIA, H. The Role of the Amygdala in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In: **The Amygdala - Where Emotions Shape Perception, Learning and Memories**. [s.l: s.n.].
- WEINSTEIN, B. E. The cost of age related hearing loss: to treat or not to treat? **Speech, Language and Hearing**, v. 22, n. 1, 2019.
- WHITE, W. F. et al. Glutamate as transmitter of hippocampal perforant path. **Nature**, v. 270, n. 5635, p. 356–357, 1977.
- WINGFIELD, A. **Evolution of models of working memory and cognitive resources**. Ear and Hearing. **Anais...**2016
- WINGFIELD, A.; GROSSMAN, M. **Language and the aging brain: Patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging** **Journal of Neurophysiology**, 2006.
- WINGFIELD, A.; TUN, P. A.; MCCOY, S. L. Hearing Loss in Older Adulthood: What It Is and How It Interacts With Cognitive Performance. **Current Directions in Psychological Science**, v. 14, n. 3, p. 144–148, 1 jun. 2005.
- WOLAK, T. et al. Altered Functional Connectivity in Patients With Sloping Sensorineural Hearing Loss. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, 2019.
- WU, P. Z. et al. Primary Neural Degeneration in the Human Cochlea: Evidence for Hidden Hearing Loss in the Aging Ear. **Neuroscience**, v. 407, 2019.
- XIE, H. et al. Brain-derived neurotrophic factor rescues and prevents chronic intermittent hypoxia-induced impairment of hippocampal long-term synaptic plasticity. **Neurobiology of Disease**, v. 40, n. 1, 2010.
- XIE, R. Transmission of auditory sensory information decreases in rate and temporal precision at the endbulb of Held synapse during age-related hearing loss. **Journal of Neurophysiology**, v. 116, n. 6, 2016.
- XIE, W. et al. Analysis of Clinical and Laboratory Findings of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.
- XU, B. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: Modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 18, p. 6888–6897, 2000.
- XU, G. et al. Plasma fibrinogen is associated with cognitive decline and risk for dementia in patients with mild cognitive impairment. **International Journal of**

Clinical Practice, v. 62, n. 7, 2008.

XU, H. et al. Disrupted functional brain connectome in unilateral sudden sensorineural hearing loss. **Hearing Research**, v. 335, 2016.

XU, X. M. et al. Dissociation between Cerebellar and Cerebral Neural Activities in Humans with Long-Term Bilateral Sensorineural Hearing Loss. **Neural Plasticity**, v. 2019, 2019.

YOUSSOUFIAN, M.; OLESKEVICH, S.; WALMSLEY, B. Development of a robust central auditory synapse in congenital deafness. **Journal of Neurophysiology**, v. 94, n. 5, p. 3168–3180, 2005.

ZHANG, L. et al. Remodeling of cholinergic input to the hippocampus after noise exposure and tinnitus induction in Guinea pigs. **Hippocampus**, v. 29, n. 8, 2019

ZHANG, L. et al. Noise Exposure Alters Glutamatergic and GABAergic Synaptic Connectivity in the Hippocampus and Its Relevance to Tinnitus. **Neural Plasticity**, v. 2021, p. 8833087, 2021a.

ZHANG, L. et al. Interactions between the hippocampus and the auditory pathway. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 189, p. 107589, 2022.

ZHANG, Y. et al. Environmental noise degrades hippocampus-related learning and memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 1, p. e2017841117, 7 jan. 2021b.

ZHAO, H. et al. Temporary conductive hearing loss in early life impairs spatial memory of rats in adulthood. **Brain and behavior**, v. 8, n. 7, p. e01004–e01004, jul. 2018.

ZHONG, W. X. et al. N-methyl-d-aspartate receptor-dependent long-term potentiation in CA1 region affects synaptic expression of glutamate receptor subunits and associated proteins in the whole hippocampus. **Neuroscience**, v. 141, n. 3, p. 1399–1413, 2006.

ZHUANG, H. et al. Accelerated age-related decline in hippocampal neurogenesis in mice with noise-induced hearing loss is associated with hippocampal microglial degeneration. **Aging**, v. 12, n. 19, 2020.

ZHUANG, X.; SUN, W.; XU-FRIEDMAN, M. A. Systems/Circuits Changes in Properties of Auditory Nerve Synapses following Conductive Hearing Loss. 2017.

ZHVANIA, M. et al. Behavioral and neuroanatomical effects on exposure to White noise in rats. **Neuroscience Letters**, v. 728, 2020.

APÊNDICE – MANUSCRITO

EARLY SOUND DEPRIVATION CAUSES DEFICITS IN MEMORY, MOTILITY AND NEUROPLASTIC CHANGES IN SWISS MICE

Daniel Mendes Filho¹; Beatriz Rodrigues¹; Ricardo Amaral J. Júnior¹; Ricardo M. Xavier Leão¹

1 Department of Physiology, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Although most changes in the auditory pathways happen before hearing onset, the full maturation of the auditory neurons and circuits occur after the opening of the acoustic meatus and the beginning of the hearing. Therefore, the maturation of the auditory pathways depends on sound stimuli. Furthermore, there are indications that cognitive and even motor functions also depend on auditory sensory stimuli for their full development and execution. However, the mechanisms underlying the correlation between hearing loss and impairment of higher cortical functions are not fully elucidated. To this end, it is essential to use animal models with hearing loss without interference from the stress caused by sound overexposure or possible side effects of ototoxic drugs. Therefore, the present work aimed to evaluate the effects of sound deprivation on memory, motility, and morphology of neurons of the dentate gyrus in the hippocampus. At 14 days of age, male and female Swiss mice had their acoustic meatuses obstructed by silicone plugs, leading to a significant increase of hearing threshold. 30 days later these animals were subjected to behavioral tests and their brains were extracted and marked by the Golgi method. Behavioral tests indicated impairment in motility, spatial navigation, and hippocampal-dependent memory. Analysis of the dendritic density of neurons in the molecular layer of the dentate gyrus showed a reduction of dendritic spines. These morphological changes may support the cognitive and motor deficit observed in animals with silicone earplugs and, perhaps, be one of the links between hearing loss and cognitive impairment.

Key Words: Hearing Loss. Neuronal Plasticity. Cognitive Dysfunction

1 INTRODUCTION

Unlike humans and apes, rodents begin to hear after birth, around 12 to 14 days postnatally, when the walls of the acoustic meatus become detached. Several alterations in the neurons of the auditory nuclei of the brainstem occur in the before hearing onset around p10 but after the opening of the acoustic meatus and the onset of low-threshold hearing, there is a maturation of these structures for the correct processing of auditory information (1–15). However, several other changes occur in auditory neurons and synapses after the onset of hearing, which will influence the development of auditory perception (8,9,16–20). In humans, it is postulated that these changes occur from the 38th embryonic week and extend up to 6 to 12 months of life (21).

It is known that the auditory experience in these periods has a great influence on the maturation of the auditory pathways, both from the bottom up and from the superior to the inferior pathways (top-down) (22). Hearing losses in neonates and children can be sensorineural, involving loss of hair cells, or conductive, caused by abnormalities in the auditory pathways or by infections and otitis (23). Hearing loss at this stage, even if partial, can cause serious difficulties in speech understanding and development.

Experimental evidence with animal models shows that many changes in acoustic deprivation soon after the hearing is established may be irreversible even after the hearing is restored (18,24–27). In humans, children with congenital deafness develop mature cortical responses to sound if they receive cochlear implants until the age of 3 to 4 years, not developing normal responses after seven years, even after years of implant use (28–33).

Thus, auditory deprivation has been shown to result in negative effects on higher cortical areas, including cognitive functions (34,35). However, the mechanisms underlying the cognitive deficit caused by hearing loss, as well as the effects of this deficiency on motor skills, cognition, and other higher functions, are still not fully understood (34–36). Therefore, the objective of this work is to investigate the effects

of auditory deprivation through the bilateral application of a silicone plug in the ear canal and maintenance of these earplugs for 30 days in mice soon after the opening of the acoustic meatus (which occurs 14 days postnatally). With this, we intend to determine the impacts of early acoustic deprivation on the cognitive and motor functions of male and female Swiss mice as well as on the morphology of hippocampal neurons.

2 METHODOLOGY

2.1 Animals

Male and female Swiss mice were obtained from the Central Animal Facility of the Ribeirão Preto Campus of the University of São Paulo. Animals were kept in Plexiglas cages (5 animals per cage) with food and water available ad libitum and a 12-h dark/light cycle (lights on at 7:00 a.m.) and controlled temperature (22 °C). We divided the animals into two experimental groups: Sham and Ear Silicon Plug (ESP). All the procedures were approved by the Ethics Committee.

2.2 External auditory meatus occlusion

To promote auditory deprivation, KwikCast® silicone elastomer (WPI, Satatosa FL) was applied inside the ear canal of both ears of Swiss mice on the fourteenth postnatal day (p14) the day that the ear canal of these animals opens and the hearing thresholds drop substantially to values close to mature animals (Benites, Rodrigues and Leão, unpublished data). Due to the collapse of the ear canal wall before p14, an occlusion before that date is impossible. A small amount of the elastomer was injected with the animals under isoflurane anesthesia. Then, we sutured the external ears of the animals in order to make it difficult for the mother or littermates to remove the earplugs. The animals were followed daily for 30 days to check their behavior, water, food intake, and the integrity of the plug. When necessary, we reapplied the earplugs to better adjust to the growing auditory meatus. Sham animals were anesthetized and manipulated in the same way, but without the application of ear silicon plugs and

stiches. All animals were submitted to the auditory brainstem response test (ABR) and, upon returning from anesthesia, were placed in cages and kept in the animal facility.

2.3 Auditory brainstem response (ABR)

The evaluation of the effectiveness of earplugs in promoting hearing reduction was performed using ABR as described by Cunha et al. (2020) (38). For this test, 14-day-old male (n = 9) and female (n = 11) Swiss mice were anesthetized with ketamine (200 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) intraperitoneally. Three electrodes (27G, 12 mm, disposable needles; Tucker Davis Technology) were subcutaneously inserted into these animals. The reference electrode was inserted behind the ear ipsilateral to the speaker. Behind the contralateral ear, the ground electrode. The recording electrode was inserted at the top of the head above the vertex. The loudspeaker was positioned 10 centimeters from the ear ipsilateral to the reference electrode and the electrodes impedance was between 1 and 3 k Ω for all recordings. First, we recorded the basal noise in the absence of sound stimulation. Then, were applied complex sound stimuli (clicks) with decreasing intensities (from 90 to 10 dB). The lowest intensity necessary to evoke changes in auditory potentials was considered the ABR threshold. The ABR was performed immediately before and after the application of the ear silicon plugs, as well as after 30 days of application of the ear silicon plug (ESP). The Sham group underwent an ABR at 14 days of life and another at 44 days of life (when the ESP group completed 1 month with the plugs).

2.4 Open field test (OFT)

For the open field test (OFT), a circular arena for behavioral analysis of mice with a diameter of 300 mm (Bonther, Ribeirão Preto, SP) was used with the floor divided by dark lines creating equal-sized sections. A digital camera on a tripod above the arena recorded the tests. Mice were placed individually in the center of the arena, and for 5 min we recorded their voluntary movements. From these videos, the parameters evaluated by manual analysis in the OFT were: time spent in the center of the arena; the number of sections crossed (frequency of locomotion); and rearing (number of times the animals stood on their hind legs). To eliminate possible odor bias

in the arena, before and after each session the arena was sanitized with ethanol. 70°(39,40).

2.5 Object recognition test (ORT)

The object recognition test (ORT) was performed in the same arena as the OFT. 24 hours after the open field test and already accustomed to the arena, the mice were submitted to the ORT training stage. In this step, each animal was placed individually in the center of the arena in which there were two identical transparent glass bottles (10 cm high and 6 cm in diameter) with which the animals interacted for 5 min. One hour after the training stage, the mice underwent the test stage, during which they interacted with the familiar object (a transparent bottle) and a new object (a bottle of the same size and weight, but covered with silver tape). The test stage lasted 5 minutes and was filmed with a digital camera for later analysis of the videos. (41,42). To eliminate possible odor bias, before and after each session, the arena and objects were sanitized with ethanol 70°.

2.6 Dendritic morphology analysis of dentate gyrus neurons

After the behavioral tests, 3 mice from the Sham group (1 male and two females) and 3 from the ESP group (1 male and two females) were deeply anesthetized with ketamine (200 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) intraperitoneally. Confirmed sedation, they underwent transcardiac perfusion (43). After perfusion, the mice had their brains extracted for neuronal labeling by Golgi-Cox staining. For that, these brains were immersed in the mixture of solutions A and B of the reaction kit (FD Rapid GolgiStain™ Kit, FD NeuroTechnologies, Inc., United States) for 15 days with a solution change every 24 h according to the protocol of Du et. al, 2019. The impregnated brains were then frozen in isopentane at -70 °C and subsequently cut in a cryostat at -24 °C at a thickness of 100 µm. Sections were collected between the coordinates -2.18 mm and -2.70 mm (44) which encompassed both the dorsal hippocampus and the primary auditory cortex. These sections underwent a dehydration battery, were counterstained with cresyl violet and mounted on histological slides for visualization and image capture under light microscopy. (45).

Based on photomicrographs at 100X magnification, dendritic spine densities in stretches of tertiary branches of dendrites of neurons in the molecular layer of the dentate gyrus were evaluated using ImageJ software (public domain software from the National Institutes of Health; [http:// imagej.nih.gov/ij/](http://imagej.nih.gov/ij/)). Once the section was selected, a straight line of at least 10 μm was drawn over it and the spicules were counted. The ratio between the number of spikes and the length of the stretch provided the value of the density of dendritic spines. The analysis was performed according to the protocol of Risher et al, 2014 (46).

2.7 Data analysis and statistics

Comparisons between the groups were performed parametrically with a paired *t*-test as indicated in the figure legends. *Post-hoc* analyses were performed with the Tukey *t*-test. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. The data are presented as the mean \pm SEM. The statistical program was GraphPad Prism software 6[©].

3 RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Auditory brainstem response (ABR)

The ABR test performed 30 days after occlusion of the acoustic meatus in the ESP group confirmed the efficiency of silicone earplugs in reducing hearing. While the animals in the Sham group had an auditory threshold of 40 dB, the animals in the earplug group had thresholds between 50 and 60 dB, an increase of 10 to 20 dB in relation to the normal thresholds of 40 dB (figure 1). Therefore, this procedure attenuated hearing in mice as previously described (20,37).

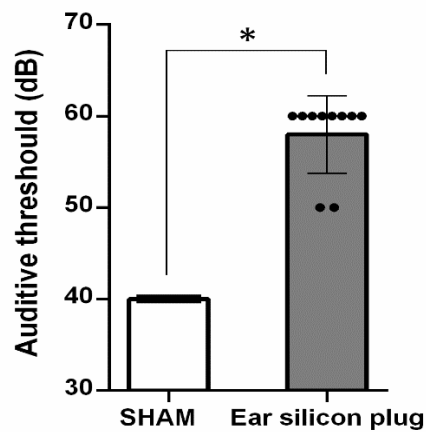


Figure 1 - ABR: auditive threshold after application of complex sound stimuli (clicks) 30 days post-occlusion in the ESP group. (t-student; *p = 0,0305)

3.2 Open field test (OFT)

In the OFT, time in the center of the arena is a measure of anxious behavior. Usually, rodents seek safety in darker spots or peripheral regions - a behavior called thigmotaxis. Therefore, the more anxious the animal, the less time it spends in the center of the arena. Figure 2A shows no statistical difference between the Sham group (n=10) and the ESP group (n=10), suggesting that hearing loss did not interfere with anxious behavior. The number of sections traversed is a measure of motility that indirectly represents the total distance covered by the animal. Figure 2B shows a statistical difference between Sham group and ESP group, with less crossings observed in the ESP group, suggesting that hearing loss interfered with locomotor behavior. Several studies describe changes in learning and locomotor activity in animals with sensorineural hearing loss caused by noise (47–54). This OFT result suggests that the reduction in locomotor activity may be an effect of auditory deprivation.

Rearing is an exploratory behavior where the animal stands vertically on its hind legs, head pointed up, and sniffing. In this parameter, there was a statistical difference between Sham and ESP groups, with a decrease in the rearing behavior in the ESP animals. Some works use rearing as a measure of anxiety, but there are contradictions if the rearing is an anxiolytic or anxiogenic behavior (39). According to Lever et al (2006), the rearing behavior is an exploratory behavior of learning the environment (spatial mapping), and this behavior is controlled in part by the

hippocampus (55). Thus, rearing reduction indicates a lower degree of mapping of different environments. In this mapping process, CA3 and dentate gyrus are involved (55). Therefore, the results presented in figure 2C suggest that animals of ESP group show impairment in hippocampal-dependent exploratory behavior, which may be due to a hippocampal deficiency resulting from partial deprivation of sound stimuli. This hypothesis corroborates studies that showed impairment in spatial navigation in animals with hearing loss after noise exposure (53,56,57).

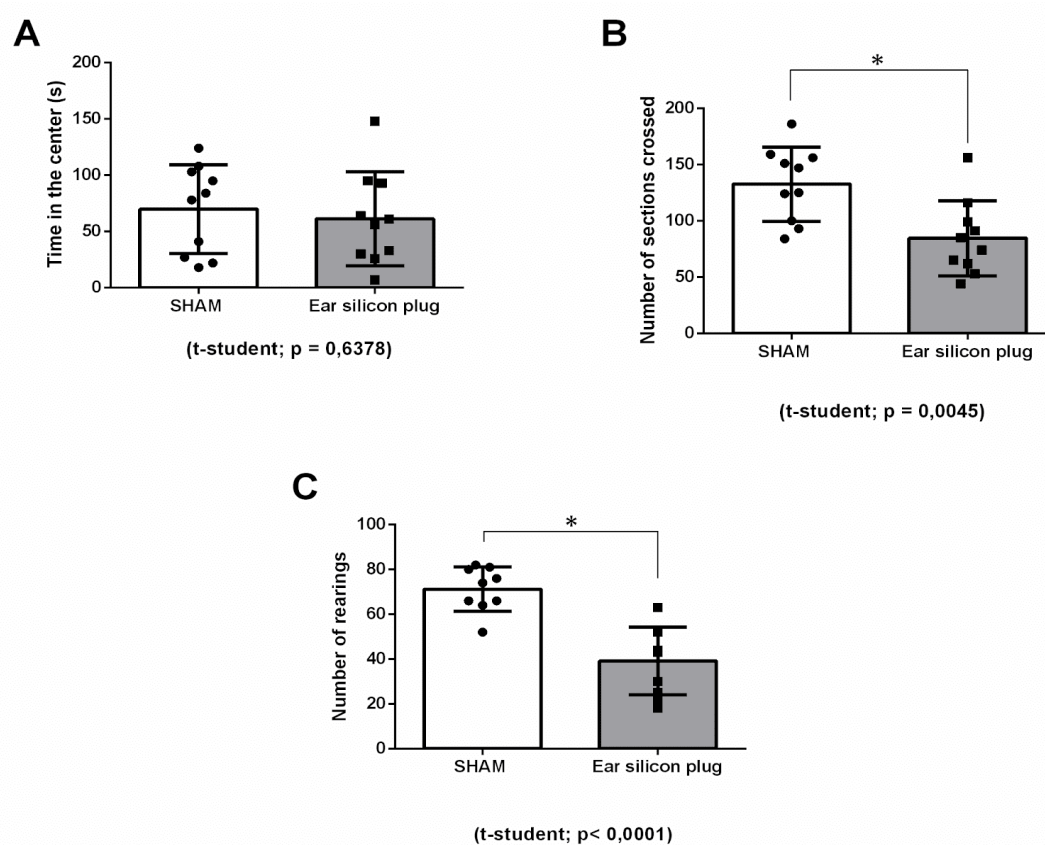


Figure 2 – Open field test (OFT). (A) time in the center of the arena; (B) Numbers of cross-sections; (C) Number of rearings. * = $p < 0,05$.

3.3 Object recognition test (ORT)

The object recognition test (ORT) investigates various aspects of memory and learning in mice. It is a simple test where, after the habituation and training steps, the animals are tested regarding their preference for exploring a new object or not, which is indicated by the discretionary index (d2). The higher this index, the greater the

propensity of animals to recognize the new object. (42). Figure 3 shows that the ESP group presents a reduction in discretionary capacity. This result suggests that auditory sensory deprivation may have impaired short-term memory and learning in ESP group animals when compared to Sham (41).

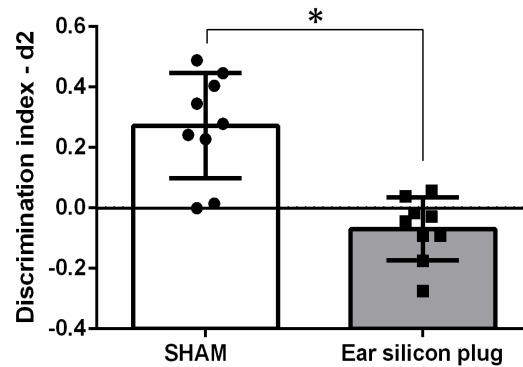


Figure 3 – Object recognition test (ORT) (t-student; *p = 0,0001).

Sensory information is indispensable for memory, learning, spatial navigation, and cognition in general (58–60). Consequently, our results suggest that the hearing deficit in the animals of the test group promoted impairments in motor skills and cognition in these animals when compared to the Sham animals. Unlike other studies using animal models with hearing loss resulting from overexposure to sound (38,47–54,57,61–63), the memory impairment observed in the ESP group animals cannot be attributed to noise stress. The ORT result corroborates the evidence that hearing loss in early life, regardless of noise stress, may be a key factor for cognitive impairment. (64).

3.4 Dendritic morphology analysis of dentate gyrus neurons

The analysis of dendritic morphology was based on the evaluation of the density of spicules in the dendrites of 9 different sections of animals from the Sham group and 13 different sections of animals from the ESP group (figure 4).

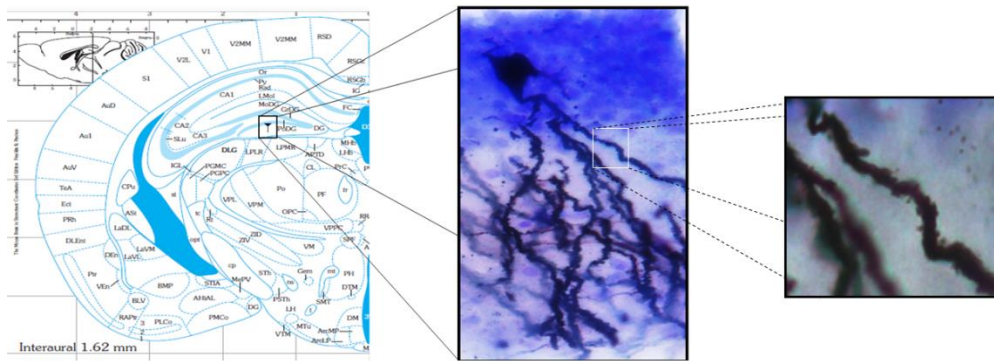


Figure 4 - Location of neurons in the molecular layer of the dentate gyrus (on the left) and photomicrograph of one of these neurons stained by the Golgi method and counterstained with cresyl violet in the 40X objective (in the center) and of one of the sections analyzed in the 100X (right).

This analysis showed that the ESP group animals had a lower spike density when compared to the Sham group (figure 5).

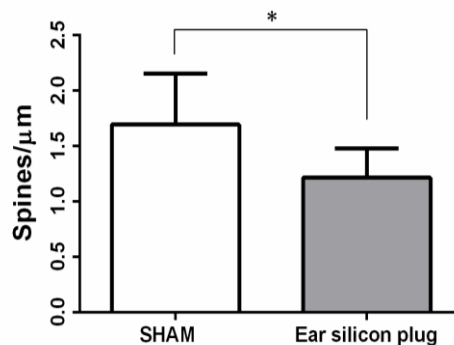


Figure 5 - Dendritic spicule density analysis (t-sudent; * $p = 0.0082$).

This suggests that auditory deprivation may have a negative effect on rhw dendritic spines in neurons of the dentate gyrus that receive afferents from the perforant pathway and, therefore, from sensory information from the EC. Therefore, the lower density of spines in animals with hearing deprivation is in agreement with what was observed by other studies that described a decrease in dendritic arborization and/or a reduction in the density of spines in animals with hearing loss (50,65,66). This negative neuroplastic alteration could underlie the previously described deficits in

motor skills and cognition, as it is known that the hippocampus performs functions related to learning, memory formation and spatial navigation, among others (67–72).

4 CONCLUSION AND PERSPECTIVES

Hearing deprivation through silicone earplugs simulates conductive hearing loss. Since these plugs were applied as soon as the mice's acoustic meatus was opened, this sensory deprivation reproduces what would be the incidence of prelingual hearing loss in humans. Furthermore, it is worth mentioning that for the analysis of the cognitive effects of auditory deprivation, this model eliminates several other variables present in models of hearing loss caused by sound trauma or ototoxic drugs. In summary, our results indicate that partial auditory deprivation by itself is capable of promoting changes in motor skills and memory. In addition, our results suggest that the cognitive impairment in animals with hearing loss can be attributed in part to a lower dendritic density in the neurons of the molecular layer of the dentate gyrus of the hippocampus. Therefore, the motor, cognitive and neuroplastic alterations described are directly correlated with sound sensory deprivation without interference from autonomic, inflammatory, and hormonal alterations caused by noise or possible pharmacological side effects of ototoxic drugs. However, the clarification of the pathophysiological mechanisms that support this correlation requires further experiments, such as the measurement of LTP induced in the hippocampus, analysis of the dendritic morphology of neurons in the primary auditory cortex, and the typological analysis of the dendritic spines of neurons in the dentate gyrus. Another point to be investigated is the possible interference of the female estrous cycle on these effects, as estrogen receptors are present in cortical and subcortical regions that perform limbic and cognitive functions.

REFERENCES

1. Hermida D, Elezgarai I, Puente N, Alonso V, Anabitarte N, Bilbao A, et al. Developmental increase in postsynaptic alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid receptor compartmentalization at the calyx of held synapse. *J Comp Neurol.* 2006;495(5):624–34.
2. Leão RM, Von Gersdorff H. Noradrenaline increases high-frequency firing at

- the calyx of Held synapse during development by inhibiting glutamate release. *J Neurophysiol.* 2002;87(5).
3. Leão RM, Von Gersdorff H. Noradrenaline increases high-frequency firing at the calyx of Held synapse during development by inhibiting glutamate release. *J Neurophysiol.* 2002;87(5).
 4. Taschenberger H, Von Gersdorff H. Fine-tuning an auditory synapse for speed and fidelity: Developmental changes in presynaptic waveform, EPSC kinetics, and synaptic plasticity. *J Neurosci.* 2000;20(24).
 5. Elezgarai I, Benítez R, Mateos JM, Lázaro E, Osorio A, Azkue JJ, et al. Developmental expression of the group III metabotropic glutamate receptor mGluR4a in the medial nucleus of the trapezoid body of the rat. *J Comp Neurol.* 1999;411(3).
 6. Iwasaki S, Takahashi T. Developmental regulation of transmitter release at the calyx of Held in rat auditory brainstem. *J Physiol.* 2001;534(3).
 7. Iwasaki S, Takahashi T. Developmental changes in calcium channel types mediating synaptic transmission in rat auditory brainstem. *J Physiol.* 1998;509(2).
 8. Leão RN, Naves MM, Leão KE, Walmsley B. Altered sodium currents in auditory neurons of congenitally deaf mice. *Eur J Neurosci.* agosto de 2006;24(4):1137–46.
 9. Leao RN, Svahn K, Berntson A, Walmsley B. Hyperpolarization-activated (I_h) currents in auditory brainstem neurons of normal and congenitally deaf mice. *Eur J Neurosci.* julho de 2005;22(1):147–57.
 10. Taschenberger H, Leão RM, Rowland KC, Spirou GA, Von Gersdorff H. Optimizing synaptic architecture and efficiency for high-frequency transmission. *Neuron.* 2002;36(6).
 11. Leão RM, Kushmerick C, Pinaud R, Renden R, Li G-L, Taschenberger H, et al. Presynaptic Na⁺ channels: Locus, development, and recovery from inactivation at a high-fidelity synapse. *J Neurosci.* 2005;25(14).
 12. Iwasaki S, Momiyama A, Uchitel OD, Takahashi T. Developmental changes in calcium channel types mediating central synaptic transmission. *J Neurosci.* 2000;20(1):59–65.
 13. Leão RM, von Gersdorff H. Synaptic vesicle pool size, release probability and synaptic depression are sensitive to Ca²⁺ buffering capacity in the developing rat calyx of held. In: *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2009.
 14. Leão RM, Kushmerick C, Pinaud R, Renden R, Li GL, Taschenberger H, et al. Presynaptic Na⁺ channels: Locus, development, and recovery from inactivation at a high-fidelity synapse. *J Neurosci.* 2005;25(14).
 15. Taschenberger H, Leão RM, Rowland KC, Spirou GA, Von Gersdorff H. Optimizing synaptic architecture and efficiency for high-frequency transmission. *Neuron.* 2002;36(6).

16. Grande G, Negandhi J, Harrison R V., Wang LY. Remodelling at the calyx of Held-MNTB synapse in mice developing with unilateral conductive hearing loss. *J Physiol*. 2014;592(7):1581–600.
17. Youssoufian M, Oleskevich S, Walmsley B. Development of a robust central auditory synapse in congenital deafness. *J Neurophysiol*. 2005;94(5):3168–80.
18. Clarkson C, Antunes FM, Rubio ME. Conductive hearing loss has long-lasting structural and molecular effects on presynaptic and postsynaptic structures of auditory nerve synapses in the cochlear nucleus. *J Neurosci*. 2016;36(39):10214–27.
19. Xu B, Gottschalk W, Chow A, Wilson RI, Schnell E, Zang K, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: Modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. *J Neurosci*. 2000;20(18):6888–97.
20. Zhuang X, Sun W, Xu-Friedman MA. Systems/Circuits Changes in Properties of Auditory Nerve Synapses following Conductive Hearing Loss. 2017;
21. Knipper M, Van Dijk P, Schulze H, Mazurek B, Krauss P, Scheper V, et al. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. 2020;
22. Kral A, Eggermont JJ. What's to lose and what's to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res Rev*. 2007;56(1):259–69.
23. Paludetti G, Conti G, Di Nardo W, De Corso E, Rolesi R, Picciotti PM, et al. Infant hearing loss: from diagnosis to therapy. Vol. 32, *ACTA oTORHINOARYNGOLOGICA ITALICA*. 2012.
24. Sun W, Fu Q, Zhang C, Manohar S, Kumaraguru A, Li J. Loudness perception affected by early age hearing loss. *Hear Res*. 2014;313:18–25.
25. Chanda S, Oh S, Xu-Friedman MA. Calcium imaging of auditory nerve fiber terminals in the cochlear nucleus. *J Neurosci Methods*. 2011;195(1):24–9.
26. Sohmer H, Friedman I. Prolonged conductive hearing loss in rat pups causes shorter brainstem transmission time. *Hear Res*. agosto de 1992;61(1–2):189–96.
27. Qi Y, Yu S, Du Z, Qu T, He L, Xiong W, et al. Long-Term Conductive Auditory Deprivation During Early Development Causes Irreversible Hearing Impairment and Cochlear Synaptic Disruption. *Neuroscience*. 2019;406:345–55.
28. Gordon KA, Jiwani S, Papsin BC. What is the optimal timing for bilateral cochlear implantation in children? Vol. 12 Suppl 2, *Cochlear implants international*. Taylor & Francis; 2011.
29. Habib MG, Waltzman SB, Tajudeen B, Svirsky MA. Speech production intelligibility of early implanted pediatric cochlear implant users. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. agosto de 2010;74(8):855–9.
30. Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. Maturation of human central auditory system activity: Evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin*

- Neurophysiol. fevereiro de 2000;111(2):220–36.
31. Sharma A, Nash AA, Dorman M. Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. *J Commun Disord.* 2009;42(4):272–9.
 32. Thai-Van H, Veuillet E, Norena A, Guiraud J, Collet L. Plasticity of tonotopic maps in humans: Influence of hearing loss, hearing aids and cochlear implants. Vol. 130, *Acta Oto-Laryngologica.* Informa Healthcare; 2010. p. 333–7.
 33. Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. Vol. 35, *Trends in Neurosciences.* 2012. p. 111–22.
 34. Nadhimi Y, Llano DA. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. Vol. 402, *Hearing Research.* 2021.
 35. Tzounopoulos T, Leão RM. Mechanisms of Memory and Learning in the Auditory System. 2012;203–26.
 36. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390.
 - 37.
 38. Cunha AOS, Moradi M, de Deus JL, Ceballos CC, Benites NM, de Barcellos Filho PCG, et al. Alterations in brainstem auditory processing, the acoustic startle response and sensorimotor gating of startle in Wistar audiogenic rats (WAR), an animal model of reflex epilepsies. *Brain Res.* 2020;1727(December 2019):146570.
 39. Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *JoVE [Internet].* 2015;(96):e52434. Available at: <https://www.jove.com/t/52434>
 40. Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. *Neuromethods [Internet].* 2009;42:1–20. Available at: http://www.springerprotocols.com/Abstract/doi/10.1007/978-1-60761-303-9_1
 41. Bertaina-Anglade V, Enjuanes E, Morillon D, Drieu la Rochelle C. The object recognition task in rats and mice: A simple and rapid model in safety pharmacology to detect amnesic properties of a new chemical entity. *J Pharmacol Toxicol Methods [Internet].* 2006;54(2):99–105. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871906000402>
 42. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *JoVE [Internet].* 2017;(126):e55718. Available at: <https://www.jove.com/t/55718>
 43. Gage GJ, Kipke DR, Shain W. Whole Animal Perfusion Fixation for Rodents. *JoVE [Internet].* 2012;(65):e3564. Available at: <https://www.jove.com/t/3564>
 44. Paxinos G, Franklin KBJ. Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press. 2001.
 45. Du F. Golgi-Cox Staining of Neuronal Dendrites and Dendritic Spines With FD Rapid GolgiStain™ Kit. *Curr Protoc Neurosci.* junho de 2019;88(1):e69.

46. Risher WC, Ustunkaya T, Singh Alvarado J, Eroglu C. Rapid Golgi Analysis Method for Efficient and Unbiased Classification of Dendritic Spines. *PLoS One* [Internet]. 10 de setembro de 2014;9(9):e107591. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107591>
47. Frenzilli G, Ryskalin L, Ferrucci M, Cantafora E, Chelazzi S, Giorgi FS, et al. Loud noise exposure produces DNA, neurotransmitter and morphological damage within specific brain areas. *Front Neuroanat*. 2017;11.
48. Hayes SH, Manohar S, Majumdar A, Allman BL, Salvi R. Noise-induced hearing loss alters hippocampal glucocorticoid receptor expression in rats. *Hear Res*. 2019;379.
49. Liu L, Shen P, He T, Chang Y, Shi L, Tao S, et al. Noise induced hearing loss impairs spatial learning/memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Sci Rep*. 2016;6.
50. Liu L, Xuan C, Shen P, He T, Chang Y, Shi L, et al. Hippocampal mechanisms underlying impairment in spatial learning long after establishment of noise-induced hearing loss in CBA mice. *Front Syst Neurosci*. 2018;12.
51. 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. Vol. 46, *Auris Nasus Larynx*. 2019.
52. Wolak T, Cieśla K, Pluta A, Włodarczyk E, Biswal B, Skarżyński H. Altered Functional Connectivity in Patients With Sloping Sensorineural Hearing Loss. *Front Hum Neurosci*. 2019;13.
53. Molina SJ, Buján GE, Rodriguez Gonzalez M, Capani F, Gómez-Casati ME, Guelman LR. Exposure of Developing Male Rats to One or Multiple Noise Sessions and Different Housing Conditions: Hippocampal Thioredoxin Changes and Behavioral Alterations. *Front Behav Neurosci*. 2019;13.
54. Tamura H, Ohgami N, Yajima I, Iida M, Ohgami K, Fujii N, et al. Chronic exposure to low frequency noise at moderate levels causes impaired balance in mice. *PLoS One* [Internet]. 2012/06/29. 2012;7(6):e39807–e39807. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768129>
55. Lever C, Burton S, O’Keefe J. Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation. Vol. 17, *Reviews in the Neurosciences*. 2006.
56. Manohar S, Adler HJ, Chen G Di, Salvi R. Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long term spatial memory. *Hear Res*. 2020;395.
57. Molina SJ, Buján GE, Guelman LR. Noise-induced hippocampal oxidative imbalance and aminoacidergic neurotransmitters alterations in developing male rats: Influence of enriched environment during adolescence. *Dev Neurobiol*. 2021;81(2).
58. Jeffery KJ. The Hippocampus: From Memory, to Map, to Memory Map. Vol. 41, *Trends in Neurosciences*. 2018.
59. Kemp A, Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? Vol. 30, *Trends in Neurosciences*.

2007.

60. Save E, Nerad L, Poucet B. Contribution of multiple sensory information to place field stability in hippocampal place cells. *Hippocampus*. 2000;10(1).
61. de Deus JL, Amorim MR, Ribeiro AB, Barcellos-Filho PCG, Ceballos CC, Branco LGS, et al. Loss of Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates Inhibition of Hippocampal Long-Term Potentiation by High-Intensity Sound. *Cell Mol Neurobiol*. 2021;41(4).
62. Hawgood BJ. Mauricio Rocha E Silva MD: Snake venom, bradykinin and the rise of autopharmacology. Vol. 35, *Toxicon*. 1997.
63. Jáuregui-Huerta F, García-Estrada J, Ruvalcaba-Delgadillo Y, Trujillo X, Huerta M, Feria-Velasco A, et al. Chronic exposure of juvenile rats to environmental noise impairs hippocampal cell proliferation in adulthood. *Noise Heal*. 2011;13(53).
64. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol*. 2011;68(2).
65. Zhao H, Wang L, Chen L, Zhang J, Sun W, Salvi RJ, et al. Temporary conductive hearing loss in early life impairs spatial memory of rats in adulthood. *Brain Behav* [Internet]. 2018/05/31. julho de 2018;8(7):e01004–e01004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855161>
66. Dong Y, Guo CR, Chen D, Chen SM, Peng Y, Song H, et al. Association between age-related hearing loss and cognitive decline in C57BL/6J mice. *Mol Med Rep*. 2018;18(2).
67. Toyoda H, Li XY, Wu LJ, Zhao MG, Descalzi G, Chen T, et al. Interplay of amygdala and cingulate plasticity in emotional fear. Vol. 2011, *Neural Plasticity*. 2011.
68. Stella F, Cerasti E, Si B, Jezek K, Treves A. Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus. Vol. 36, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012.
69. Morgado-Bernal I. Learning and memory consolidation: Linking molecular and behavioral data. Vol. 176, *Neuroscience*. 2011.
70. Koehl M, Abrous DN. A new chapter in the field of memory: Adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2011;33(6).
71. Anand K, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. Vol. 15, *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2012.
72. Rolls ET, Wirth S. Spatial representations in the primate hippocampus, and their functions in memory and navigation. *Prog Neurobiol*. dezembro de 2018;171:90–113.