

Victor Henrique Oyamada Otani

Revisão sistemática e metanálise da aplicação de Estimulação
Magnética Transcraniana de repetição no tratamento de
alucinações auditivas refratárias ao uso de antipsicóticos em
pacientes portadores de esquizofrenia

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em **Ciências
da Saúde**

SÃO PAULO
2013

Victor Henrique Oyamada Otani

Revisão sistemática e metanálise da aplicação de Estimulação
Magnética Transcraniana de repetição no tratamento de
alucinações auditivas refratárias ao uso de antipsicóticos em
pacientes portadores de esquizofrenia

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em **Ciências
da Saúde**

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ryoiti Uchida

SÃO PAULO
2013

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Otani, Victor Henrique Oyamada

Revisão sistemática e metanálise da aplicação de Estimulação Magnética Transcraniana de repetição no tratamento de alucinações auditivas refratárias ao uso de antipsicóticos em pacientes portadores de esquizofrenia./ Victor Henrique Oyamada Otani. São Paulo, 2013.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Ricardo Ryoiti Uchida

1. Estimulação magnética transcraniana
2. Alucinações/ terapia
3. Esquizofrenia

BC-FCMSCSP/74-13

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 ESQUIZOFRENIA	1
1.2 ALUCINAÇÕES AUDITIVAS	4
1.3 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	6
2. OBJETIVO	8
3. MÉTODO	9
3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE	9
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	10
4. RESULTADOS	12
4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS	12
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
5. DISCUSSÃO	20
6. ANEXOS	22
6.1 AUDITORY HALLUCINATION CHANGE SCALE	23
6.2 HALLUCINATION CHANGE SCALE	25
6.3 SCALE FOR AUDITORY HALLUCINATIONS	26

6.4. FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS	27
6.5 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA DE SUBMISSÃO	29
6.6 PROTOCOLO DE SUBMISSÃO DE ARTIGO	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
8. MANUSCRITO DO ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO	42

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico que atinge cerca de 1% da população, sendo igualmente prevalente em homens e mulheres¹. Cerca de 90% dos pacientes que são portadores de esquizofrenia tem idade entre 15 e 55 anos¹. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª edição² estabelece os seguintes critérios para seu diagnóstico:

A. Sintomas Característicos: Pelo menos dois dos seguintes, cada um presente por um espaço significativo de tempo durante um período de um mês (ou menos, caso tratado com êxito):

- (1) delírios
- (2) alucinações
- (3) fala desorganizada (ex., descarrilhamento freqüente ou incoerência)
- (4) comportamento totalmente desorganizado ou catatônico
- (5) sintomas negativos, ou seja, embotamento afetivo, alogia ou avolição

(Nota: apenas um sintoma A é necessário se os delírios são bizarros ou as alucinações consistem de uma voz mantendo um comentário sobre o comportamento ou pensamentos da pessoa ou duas ou mais vozes conversando entre si).

B. Disfunção Ocupacional/Social: Durante um espaço significativo de tempo, desde o início do distúrbio, uma ou mais áreas principais de funcionamento como trabalho, relações interpessoais ou auto-cuidado encontram-se significativamente abaixo do nível atingido antes do início (ou quando o início

ocorre na infância ou na adolescência, fracasso em atingir o nível esperado de desempenho interpessoal, acadêmico ou ocupacional).

C. Duração: Sinais contínuos do distúrbio persistem no mínimo durante seis meses. Este período de seis meses deve incluir pelo menos um mês com os sintomas que satisfazem o critério A (ou seja, sintomas da fase ativa) e podem incluir períodos prodrômicos e/ou residuais quando o critério A não é plenamente satisfeito. Durante esses períodos, os sinais do distúrbio podem ser manifestados por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no critério A presentes em uma forma atenuada (ex., a duração total dos períodos ativo e residual).

D. Distúrbio esquizoafetivo e Distúrbio de Humor com Características Psicóticas foram descartados devido a: (1) nenhum episódio significativo depressivo ou maníaco ocorreu simultaneamente com os sintomas da fase ativa; ou (2) se episódios de humor ocorreram durante o episódio psicótico, sua duração total foi breve em relação à duração do episódio psicótico (ou seja, à duração total dos períodos ativo e residual).

E. Exclusão de Substância/Condição clínica geral: O distúrbio não é devido a efeitos fisiológicos diretos de uma substância (ex., uma droga de abuso, uma medicação) ou uma condição clínica geral.

F. Relacionamento a um Distúrbio Global do Desenvolvimento: Se há uma história de Distúrbio Autístico ou um Distúrbio Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia é estabelecido apenas se delírios ou alucinações proeminentes também encontram-se presentes durante pelo menos um mês (ou menos, caso o tratamento tenha êxito).

A Classificação Internacional de Doenças – 10^a. Edição (CID-10) utiliza os seguintes critérios para o diagnóstico de esquizofrenia ³:

G1: Pelo menos um dos sintomas e sinais das síndromes listados abaixo no item (1) ou pelo menos dois dos sintomas e sinais listados no item (2) devem estar presentes durante a maior parte do tempo de um episódio de

doença psicótica, durando pelo menos um mês (ou pelo menos algum tempo durante grande parte do dia).

(1) Pelo menos um dos seguintes:

a) Eco de pensamento, inserção ou bloqueio de pensamento ou irradiação de pensamento.

b) Delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados a movimentos do corpo ou membros ou pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante.

c) Vozes alucinatórias fazendo um comentário contínuo sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo.

d) Delírios persistentes de outros tipos, culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, poderes e habilidades sobre-humanos (ex., ser capaz de controlar o tempo ou entrar em comunicação com seres alienígenas).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:

e) Alucinações persistentes em qualquer modalidade, que ocorram cotidianamente durante pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (que podem ser fugazes ou meio formados) sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por idéias supervalorizadas persistentes.

f) Neologismos, quebras ou interpolação no curso do pensamento, resultando em incoerência ou fala irrelevante.

g) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor.

h) Sintomas "negativos" como apatia marcante, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve estar claro que estas não são devidas a depressão ou medicação neuroléptica).

G2: Critérios de exclusão mais comumente usados: Se o paciente também preenche critérios para episódio maníaco (F30) ou episódio depressivo (F32), os critérios listados sob G1.1 e G1.2 acima devem ser preenchidos antes do desenvolvimento do distúrbio de humor.

G3: O distúrbio não deve ser atribuído a doença cerebral orgânica ou a álcool ou intoxicação relacionada a drogas, dependência ou abstenção.

Assim, vemos que em ambos manuais de diagnóstico, as alucinações auditivas são critérios fundamentais para o diagnóstico de esquizofrenia.

1.2 Alucinações Auditivas

Dentre os sintomas considerados mais importantes no quadro de esquizofrenia, as alucinações auditivas (AA) ganham destaque. Cerca de 50 a 70% dos portadores de esquizofrenia relatam a presença de AA em seus sintomas^{43, 44}. O psiquiatra alemão Kurt Schneider (1887-1967) descreveu um conjunto de sintomas que seriam altamente sugestivos de um quadro de esquizofrenia. Esses sintomas, chamados de Sintomas de Primeira Ordem, davam grande importância para AA, conforme descrito abaixo (sintomas em destaque são referentes a AA):

1. Sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider ¹:

a) Pensamentos audíveis

b) Vozes que conversam ou discutem, ou ambos

c) Vozes que fazem comentários

d) Experiências de passividade somática

e) Roubo de pensamento ou outras experiências de influência de pensamento

f) Transmissão de pensamentos

g) Percepções delirantes

h) Todas as outras experiências envolvendo volição, afetos ou impulsos fabricados

Os sintomas da esquizofrenia, incluindo as AA, causam intenso sofrimento aos pacientes. Uma das principais causas de morte em pessoas portadoras de esquizofrenia é o suicídio. Estima-se que cerca de 15% dos pacientes podem morrer devido a uma tentativa de suicídio¹. Trata-se, além disso, de uma das doenças mais incapacitantes, com imensos prejuízos pessoais e sociais.

Diversas teorias tentam explicar os sintomas da esquizofrenia. Uma das principais e mais aceitas teorias, embora com uma simplicidade que não explica todas as nuances da rica sintomatologia do transtorno psiquiátrico em questão, é a teoria dopaminérgica. Esta teoria diz que os sintomas da esquizofrenia são resultantes de uma atividade dopaminérgica aumentada. Assim, as AA seriam resultantes de uma hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica¹. O fato dos antipsicóticos agirem como antagonistas dopaminérgicos e reduzirem os sintomas, incluindo AA, corrobora empiricamente essa teoria.

Em relação aos sintomas de AA, o surgimento de novas técnicas de estudo em neuroimagem e neuroestimulação^{4,8-10} lançaram novas hipóteses e novas possibilidades de tratamento^{5-7,11-13}. As evidências que surgiram com esses estudos sugerem que as AA estão relacionadas a uma hiperatividade cortical em região temporo-parietal esquerda (TPCe)¹⁴. Embora outras áreas corticais também tenham sido relacionadas aos sintomas de AA, como o córtex temporal superior esquerdo e direito⁴⁵⁻⁴⁸ e a área de Broca^{48,49}, estudos com a utilização de tomografia de emissão de pósitrons¹⁴ demonstraram que a TPCe possui maior importância durante a vigência de AA⁵⁰⁻⁵².

Embora tenha avançado muito nas últimas décadas, o tratamento da esquizofrenia ainda permanece insatisfatório. O advento de psicofármacos mais específicos e com mecanismos de ação mais precisos ainda se mostra incapaz de remitir os sintomas da esquizofrenia em alguns casos. Para esses pacientes, o advento de novas modalidades de tratamento surge como uma esperança.

1.3 Estimulação Magnética Transcraniana

Uma das estratégias mais promissoras na remissão dos sintomas refratários da esquizofrenia é o uso de tratamentos não farmacológicos em associação com os antipsicóticos^{9-11,13}. A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) é uma técnica que utiliza princípios do eletromagnetismo para aplicar estímulos elétricos em determinadas regiões do córtex cerebral⁵. Sua utilização foi inicialmente descrita em 1985 com o uso de um único pulso eletromagnético⁵. No entanto, é o uso de pulsos repetidos (rTMS) que vem sendo investigado como método de tratamento em diversos transtornos psiquiátricos.

A aplicação de rTMS necessita de um equipamento especial que consiste em duas partes: um estimulador que gera impulsos elétricos cuja frequência pode ser controlada; e uma bobina que é conectada ao estimulador e que é responsável por direcionar o campo eletromagnético gerado para regiões do córtex. Esses impulsos ultrapassam o escalpo e o crânio e despolarizam os neurônios da região cortical definida¹⁵⁻¹⁷, o que torna essa técnica vantajosa por ser não-invasiva e capaz de estimular com relativa precisão áreas pequenas do cérebro.

Existem diversos tipos de bobinas utilizadas em rTMS, mas a grande maioria dos estudos e da aplicação clínica é feita com a bobina em formato de “oito”, conforme descrito inicialmente por Nahas et al. em 2001¹⁸.

Diversos estudos mostraram que a rTMS de baixa frequência, igual ou menor a 1Hz, possui um efeito inibitório em regiões corticais motoras em voluntários saudáveis^{10,19,20}. Dessa forma, juntamente com a observação de que uma hiperativação cortical em região TPCE teria um papel importante no surgimento de AA¹⁴, foi levantada a hipótese de que a aplicação de rTMS de baixa frequência nessa região poderia melhorar os sintomas de AA em pacientes portadores de esquizofrenia^{9,21}. Assim, os primeiros estudos realizados com rTMS visando a inibição cortical da região citada, envolvida na percepção da fala, foram conduzidos por Hoffman *et al*, em 1999 (um estudo duplo-cego, *crossover*, em três pacientes com esquizofrenia refratária a

medicações⁹) e por d'Alfonso *et al*, em 2002, com 10 pacientes portadores de esquizofrenia²¹. O resultado de ambos os estudos foi bastante promissor, com os pacientes apresentando melhora significativa dos sintomas^{9,21}.

Em 2003, Hoffman *et al* conduziram novo estudo, dessa vez comparando dois grupos (de 12 pacientes cada): um receberia a aplicação de rTMS efetiva e, o outro, o tratamento *sham* (falso). Esse estudo paralelo, no qual foi aplicada a rTMS de baixa frequência (1Hz), por 9 dias, com 90% do limiar motor, também apresentou um importante resultado positivo, com redução importante das AA do grupo efetivo em relação ao grupo falso. Esse estudo foi posteriormente ampliado para um total de cinquenta pacientes analisados, também com resultados promissores¹¹.

A rTMS permanece como uma possível importante ferramenta no tratamento e controle de AA que permanecem refratárias ao uso de antipsicóticos. Embora os estudos iniciais fossem bastante promissores, outros pesquisadores não encontraram a mesma resposta positiva²². Mesmo assim, com o crescente conhecimento adquirido sobre a aplicação de estimulação magnética transcraniana e sobre a própria esquizofrenia, a técnica de rTMS continua despontando como um tratamento promissor e que necessita de maiores e mais detalhados estudos.

2. OBJETIVO

Investigar a efetividade do uso de Estimulação Magnética Transcraniana de repetição em associação com antipsicóticos no tratamento dos sintomas de alucinações auditivas presentes quadros de esquizofrenia, através de uma revisão sistemática e metanálise dos ensaios clínicos publicados no período de 1999 a 2013.

3. MÉTODO

3.1. Revisão Sistemática e Metanálise

Para a revisão sistemática e metanálise, foram utilizados artigos em inglês encontrados através da busca pelos termos “Auditory Hallucination” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” OR “TMS” no banco de dados Medline-PubMed.

Os critérios de inclusão dos estudos para a metanálise foram:

- a. Estudos de desenho paralelo ou crossover;
- b. Uso de Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (rTMS);
- c. Aplicação de rTMS por mais de uma única sessão;
- d. Aplicação de rTMS de baixa frequência (≤ 1 Hz)
- e. Aplicação de rTMS em região temporo-parietal esquerda, com a bobina localizada entre as regiões temporal esquerda (T3) e parietal esquerda (P3), de acordo com o Sistema Internacional de Posicionamento de Eletrodos para EEG (Eletro-encefalograma)⁵³;
- f. A dose de antipsicótico utilizada deveria permanecer inalterada por pelo menos 4 semanas antes do início da aplicação de rTMSz e durante o estudo;
- g. Os efeitos da rTMS nos sintomas de Alucinações Auditivas (AA) deveriam ser avaliadas por uma das seguintes escalas: Auditory Hallucination Rating Scale (AHRs), Hallucination Change Scale (HCS) ou Scale for Auditory Hallucinations (SAH).

Foram excluídos os estudos que apresentaram as seguintes características:

- a. Utilização de pulso único ou duplo;
- b. Relatos de caso;
- c. Avaliação da resposta após uma única sessão de rTMS;
- d. Alteração de dose de antipsicótico durante o estudo ou em período menor que 4 semanas prévias a primeira sessão de rTMS;

- e. Utilização de rTMS de alta frequência (> 1Hz);
- f. Aplicação de rTMS em local que não fosse a região temporo-parietal esquerda, ou em região temporo-parietal esquerda sem um período de *wash-out* anterior/posterior a aplicação em outra região (em estudos crossover);
- g. Estudos que não avaliassem a Alucinação Auditiva, ou que não a avaliassem através das escalas AHRS ou HCS ou SAH.

Foram coletados os seguintes dados dos estudos por dois pesquisadores independentes. Em situações em que houve discrepância entre os dados coletados, foi realizada uma reunião de consenso entre os pesquisadores para dirimir as dúvidas:

- a. Média e Desvio Padrão (DP) das medidas de desfecho dos grupos caso e controle, antes e após a aplicação de rTMS;
- b. Desenho do estudo;
- c. Características epidemiológicas dos indivíduos (média de idade, sexo, média do tempo de duração dos sintomas);
- d. Dados do protocolo de rTMS utilizado (número de pacientes dos grupos caso e controle, frequência, número de sessões, intensidade, tipo de bobina).

Para maior padronização das coletas dos dados, foi utilizada uma ficha de coleta de dados seguindo as orientações do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas⁵⁴.

3.2 Análise Estatística

Os dados descritivos dos estudos (dados demográficos, proporções das escalas) foram analisados utilizando o Programa Estatístico SPSS® (versão 17). Foi adotado um nível de significância para os testes estatísticos bicaudal de 5% (alfa). Para a realização da metanálise, foi utilizado o Programa Estatístico Stata® (versão 12).

Na análise descritiva dos dados foi utilizado tabela de contingência com frequência relativa (%) e gráficos para descrever as variáveis qualitativas. Para as variáveis quantitativas (média da idade, média de tempo de doença, tipo de escala, parâmetro TMS, frequência, MT e nº sessões) foram utilizadas as medidas: média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo e gráficos convenientes.

Para inferência estatística, foi utilizada metodologia paramétrica quando a variável de desfecho quantitativa (Escala Ativo e Falso) teve o pressuposto de normalidade aceito, ou seja, o teste de “Kolmogorov-Smirnov” foi aceito, sendo utilizados uma metodologia não paramétrica nos casos em que o pressuposto de normalidade não foi aceito.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos artigos

Através da busca pelos termos “Auditory Hallucination” AND “Transcranial Magnetic Stimulations” OR “TMS” no banco de dados Medline-PubMed, foram encontrados inicialmente 251 artigos. Destes, foram descartados em uma primeira análise 71 artigos (28%) cujo tema não era relacionado com a proposta deste estudo. Foram também excluídos os artigos que não utilizavam a rTMS como ferramenta terapêutica (24% dos artigos, ou seja, sessenta e um). Também foram excluídos os artigos de revisão, carta ao editor ou relatos de caso, em um total de 53 artigos. Dos 66 artigos restantes, vinte e sete estudavam os efeitos da rTMS apenas em sintomas negativos.

Dos 39 artigos restantes, foram analisados e excluídos os estudos que focavam regiões que não fossem TPCe (como a área de Broca, ou em região TPC direita, ou bilateralmente). Além desses, também foram eliminados os estudos que utilizaram uma única sessão de rTMS, ou pulso único/duplo, ou que avaliassem os sintomas positivos globalmente, sem avaliar de maneira mais pormenorizada a AA. Os estudos nos quais as doses de antipsicóticos não se mantiveram estáveis por pelo menos 4 semanas antes do início das sessões de rTMS (e também durante todo o procedimento até a avaliação final), ou aqueles em que essa informação não foi possível de ser encontrada, também foram eliminados nesta fase.

Os 17 artigos separados após essa segunda etapa foram criteriosamente submetidos a uma nova análise, sendo excluídos aqueles que possuíam alguma característica que se enquadrasse nos critérios de exclusão pré-definidos^{28,29,33,36,38}. Saba *et al* (2006)³¹, avaliou a aplicação de rTMS em pacientes com esquizofrenia, mas se ateuve à análise dos delírios, e não de AA. Os estudos realizados por Goyal *et al* (2007)⁴¹, por Cordes *et al* (2010)³⁵ e por Montagne-Larmurier *et al* (2009)³⁹, foram excluídos por utilizarem rTMS de alta frequência em suas pesquisas (respectivamente, 10 Hz, 10 Hz e 20 Hz). O estudo de Bagati *et al* (2009)⁴⁰ investigou a aplicação de rTMS de baixa frequência em AA, porém apenas com a aplicação de estimulação efetiva, sem

um grupo falso. O estudo de Vercammen *et al* (2009)³⁷, não utilizou nenhuma das escalas específicas para AA, sendo excluído da metanálise. Um estudo foi excluído por insucesso em obter os dados necessários para a metanálise, apesar de inúmeras tentativas de contato³².

Autores:

- Hoffman et al⁹ 2000
- McIntosh et al²³ 2004
- Fitzgerald et al²⁴ 2005
- Chibbaro et al²⁵ 2005
- Hoffman et al¹¹ 2005
- Poulet et al²⁶ 2005
- Lee et al³⁰ 2005
- Brunelin et al²⁷ 2006
- de Jesus et al³⁴ 2011
- Slotema et al²² 2011

4.2. Análise Estatística

A tabela 1 mostra o desenho de cada um dos estudos, separados por autor, e os dados demográficos e dados do protocolo de aplicação do rTMS. Nos 10 artigos selecionados, a porcentagem de indivíduos do sexo masculino foi de 63%. A média de idade dos participantes foi de 36,92 anos (DP=2,82). A maior parte dos estudos (70%) aplicou a rTMS a 90% do limiar motor, sendo que dois deles utilizaram 80% e apenas um aplicou a carga em 100% do limiar motor. Quatro estudos analisaram a AA através da escala HCS, cinco deles, através da escala AHRS e apenas um utilizou a escala SAH.

A tabela 2 apresenta as medidas descritivas dos estudos em relação aos parâmetros, frequência, limiar motor e o número de sessões realizados em cada indivíduo. Os artigos obtiveram uma média de 14,7 (DP=6,09) de indivíduos submetidos à rTMS ativa em cada estudo e uma média de 13,27 (DP=4,92) no grupo falso. O número total de indivíduos dos artigos envolvidos na metanálise foi de 284 (ativo = 147, falso = 137). A porcentagem do limiar

motor aplicada em cada sessão de rTMS foi, em média, 89% (DP=5,67) e a média do número de sessões aplicadas nos estudos foi de 9,7 (DP=5,07).

Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados por ano, desenho, número de participantes, sexo, média de idade, número de indivíduos nos grupos ativos e falsos, número de sessões e escala utilizada.

Autores	Ano	Desenho	n	sexo (%M)	Média de idade	n at	n f	%MT	s	Escala
Hoffman	2000	crossover	12	83,3	41,8	12	12	80	4	HCS
McIntosh	2004	crossover	16	43,8	35,9	16	16	80	4	HCS
Fitzgerald	2005	paralelo	32	53,1	36,03	17	15	90	10	HCS
Chibbaro	2005	paralelo	16	68,8	40,05	8	8	90	4	SAH
Hoffman	2005	paralelo	50	66	35,28	27	23	90	10	HCS
Lee	2005	paralelo	27	59	40,2	13	14	100	10	AHRS
Poulet	2005	crossover	10	70	34,9	10	10	90	10	AHRS
Brunelin	2006	paralelo	24	66,7	34,53	14	10	90	10	AHRS
de Jesus	2011	paralelo	17	70	42	8	9	90	20	AHRS
Slotema	2011	paralelo	42	62	40,1	22	20	90	15	AHRS

Legenda: n= número; %M = porcentagem de indivíduos do sexo masculino; n at = número de indivíduos no grupo ativo; n f = número de indivíduos no grupo falso; %MT = porcentagem do limiar motor aplicada em cada sessão; S = número de sessões de rTMS aplicada em cada indivíduo.

Tabela 2. Medidas descritivas clínicas estudos

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	N total
n (ativo)	8,00	27,00	14,7	6,09	147
n (falso)	8,00	23,00	13,27	4,92	137
Frequência (Hz)	1,00	1,00	1,00	*	n/a
% MT	80,00	100,00	89	5,67	n/a
n sessões	4,00	20,00	9,7	5,07	n/a

Legenda: n = número; Hz = Hertz; % MT= porcentagem do limiar motor aplicada em cada sessão; n/a = não aplicável

* todos têm a mesma frequência

Dos 7 artigos que traziam a informação referente ao tempo de doença dos participantes em anos, a média foi de 14,79 (DP= 7,1) (tabela 3).

Tabela 3. Descrição do tempo de doença em anos até a primeira avaliação clínica de cada estudo

	T Mínimo	T máximo	Média	Desvio Padrão
Média de tempo de doença (N=7*)	8,20	25,50	14,79	7,10

Legenda: T Mínimo = tempo mínimo de doença em anos; T máximo = tempo máximo de doença em anos

*três artigos não relatavam as médias

A tabela 4 mostra o resultado final de cada estudo separadamente e se a aplicação de rTMS apresentou melhora estatisticamente significativa dos sintomas de AA. Metade dos artigos analisados concluiu que os pacientes apresentaram melhora das AA após as sessões de rTMS se comparados com o grupo falso.

Tabela 4. Descrição dos estudos quanto ao resultado final e sua significância estatística em relação à aplicação de rTMS e melhora das AA

Autores	Ano	Estatisticamente significativo
Hoffman	2000	sim
McIntosh	2004	não
Fitzgerald	2005	não
Chibbaro	2005	sim
Hoffman	2005	sim
Lee	2005	não
Poulet	2005	sim
Brunelin	2006	sim
de Jesus	2011	não
Slotema	2011	não

A tabela 5 traz os dados extraídos dos estudos, com os valores basais e após a aplicação de rTMS ativo e falso.

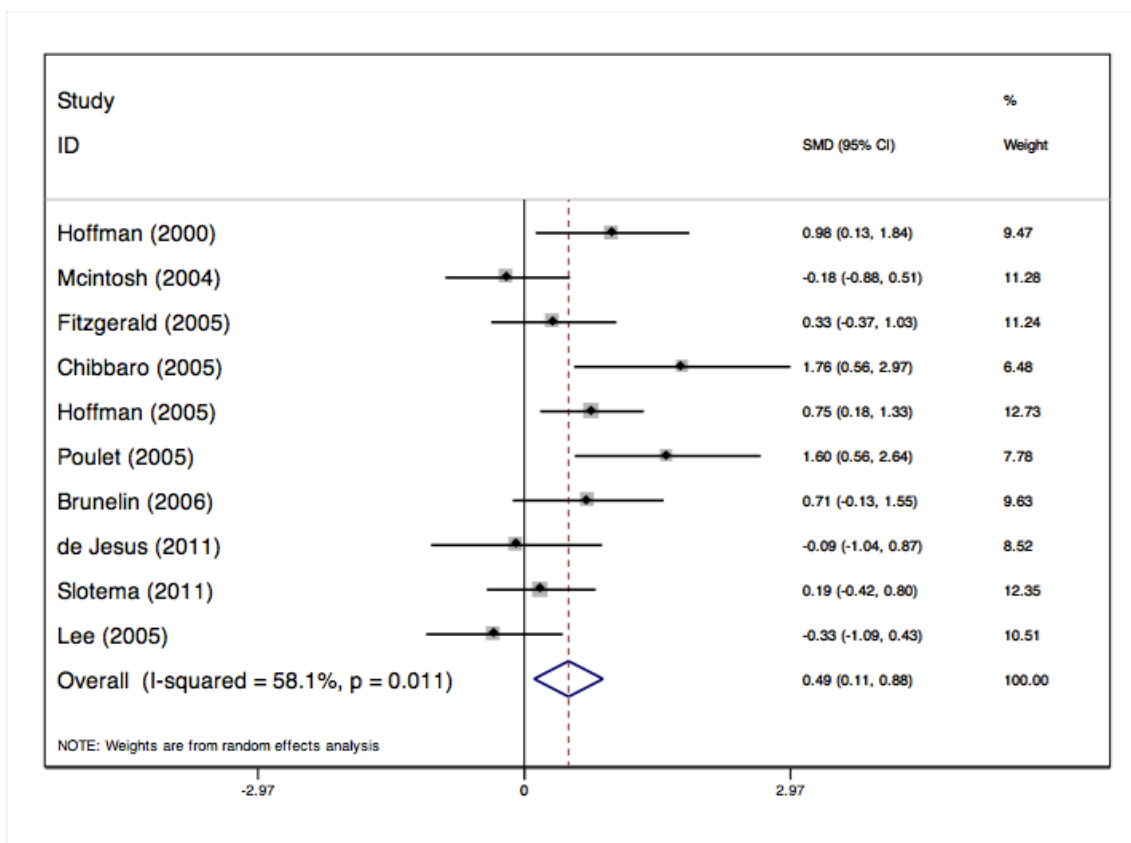
Tabela 5. Descrição dos valores médios e desvio padrão das escalas antes e após a intervenção

Autor	Ano	Escala	Ativo basal	DP	Falso basal	DP	Ativo final	DP	Falso final	DP
Hoffman	2000	HCS	10	0	10	0	4.37	3.16	7.16	2.24
McIntosh	2004	HCS	10	0	10	0	9	5.75	8	4.75
Fitzgerald	2005	HCS	10	0	10	0	6.7	4.1	8.1	4.2
Chibbaro	2005	SAH	8.5	1.2	7.8	0.8	5.9	1.2	7.8	0.8
Hoffman	2005	HCS	10	0	10	0	6	3	8.6	3.8
Lee	2005	AHRS	27.5	12.4	23.5	12.4	26.1	11.4	21.8	13.5
Poulet	2005	AHRS	25.9	3.6	25.9	3.6	12.85	10.8	27	5.2
Brunelin	2006	AHRS	25.5	5.7	21.5	9.2	14.1	9.9	20.5	6.5
de Jesus	2011	AHRS	31	3.62	26.78	7.15	25.88	4.99	25.22	8.81
Slotema	2011	AHRS	26	6.6	27.4	6.9	22.7	6.4	24.1	8.1

Legenda: HCS = Hallucination Change Scale; SAH = Scale for Auditory Hallucinations; AHRS = Auditory Hallucination Change Scale; Ativo basal = média dos valores basais das escalas antes da intervenção de rTMS; falso basal = média dos valores basais antes da intervenção falsa; ativo final = média dos valores das escalas após a intervenção de rTMS; falso final = média dos valores das escalas após a intervenção falsa; DP = desvio padrão

Para se estimar a diferença padronizada entre as médias das diferentes escalas aplicadas, foi utilizado o teste estatístico *g* ajustado de Hedges, que é a diferença média de cada estudo dividida pelo desvio padrão para criar uma medida comparável entre os estudos e com um ajuste para correção de vícios de amostras pequenas. A figura 1 mostra o gráfico de floresta (*forest plot*) e o resultado final com um $p = 0,011$, indicando que a metanálise dos estudos conclui que a rTMS de baixa frequência, aplicada em região TPCe, apresenta melhora estatisticamente significativa se comparada com um grupo que recebeu a aplicação falsa.

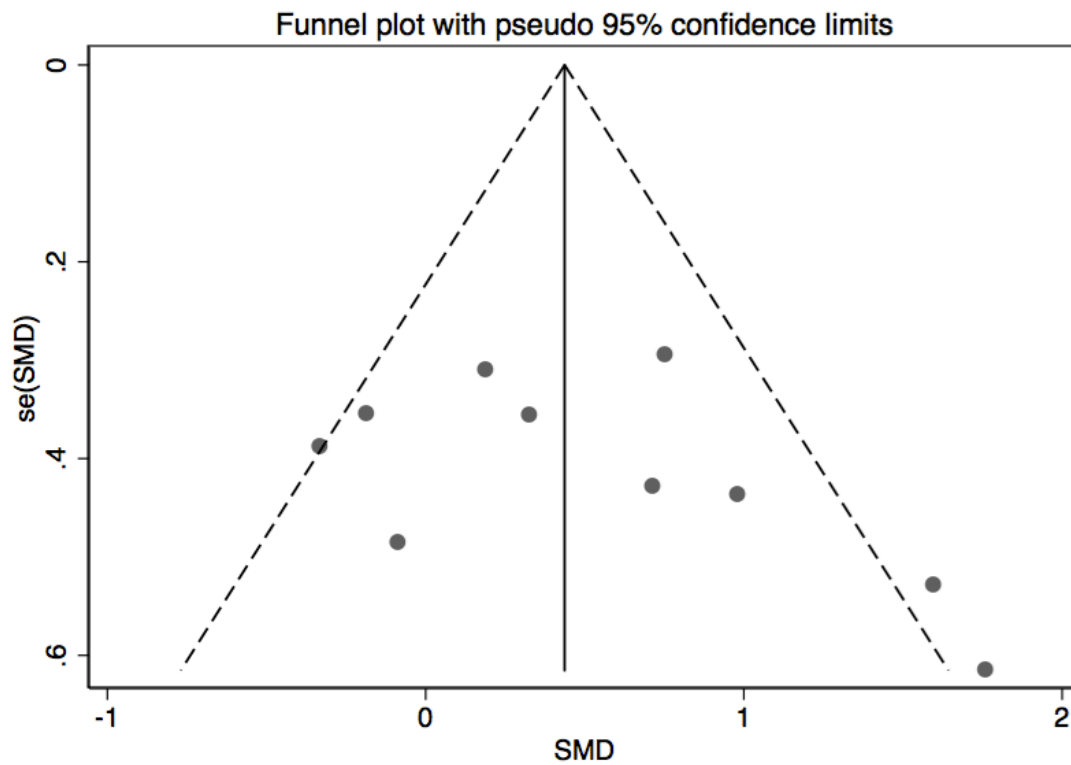
Figura 1. Gráfico de floresta para diferença absoluta das médias dos grupos ativo e falso com modelo de efeito



Para avaliar a homogeneidade dos artigos, foi utilizado o *funnel plot* (figura 2), que mostrou a existência de 2 artigos que estariam fora do gráfico, podendo gerar alterações na metanálise que poderiam ser provenientes de vies

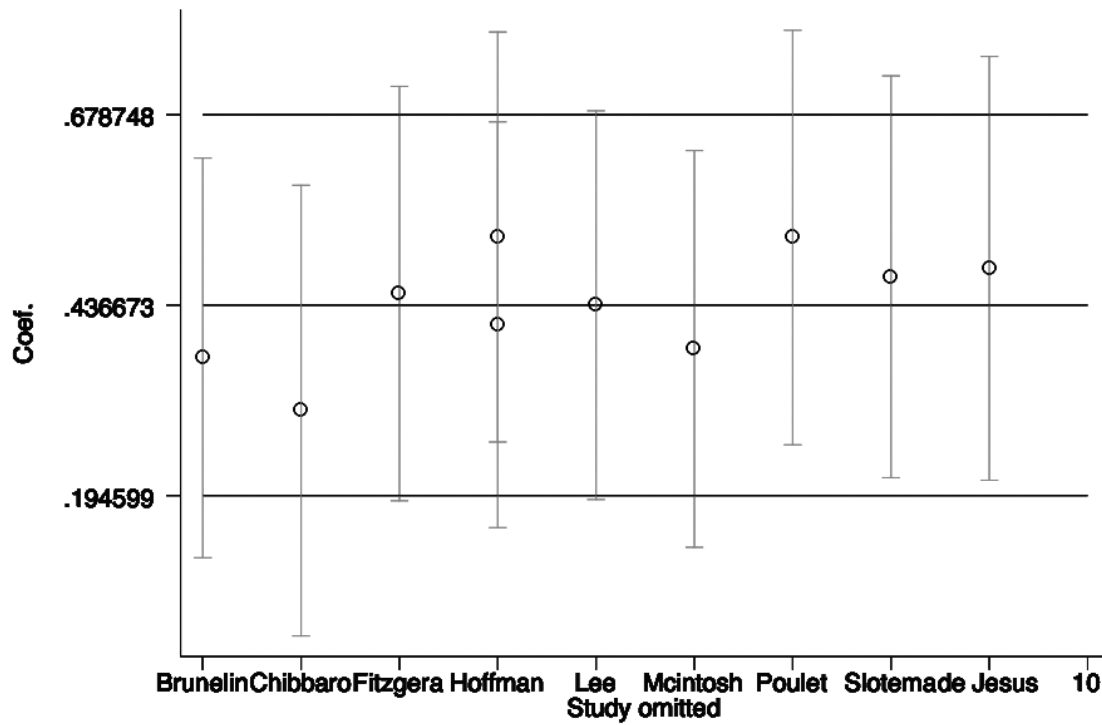
de publicação ou uma diferença entre os estudos maiores e menores (“efeito de estudos menores”).

Figura 2. Gráfico *funnel plot* dos estudos incluídos na metanálise



Para se avaliar o efeito individual que cada estudo poderia ter na metanálise, foi feita a análise de sensibilidade (figura 3) e verificado que nenhum dos estudos isoladamente possui peso o suficiente para alterar o resultado final observado.

Figura 3. Gráfico de análise de sensibilidade para cada um dos estudos incluídos na metanálise



A presente metanálise conclui, portanto, que a rTMS aplicada em região TPCe é eficaz no tratamento de AA em pacientes portadores de esquizofrenia.

5. DISCUSSÃO

O principal achado da presente revisão sistemática e metanálise foi a diferença estatisticamente significativa entre rTMS ativa e falsa na redução de alucinações auditivas na metanálise realizada.

Este trabalho privilegiou os estudos que se mantiveram rigorosos à escolha do local de aplicação da TMS em região TPCe, uma vez que esta localização apresenta fortes evidências de envolvimento nos sintomas de AA. Outras revisões sistemáticas que não se ativeram à essa localização anatômica não apresentaram resultados favoráveis, diferentemente do presente trabalho, uma vez que a variação metodológica daqueles pode ter contribuído para o resultado frustrado.

Quanto ao método utilizado, deve-se levar em consideração que a metanálise, embora uma ferramenta poderosa de análise estatística, não está isenta de limitações. Foi utilizado o teste estatístico de g ajustado de Hedges, na tentativa de corrigir os vícios de amostras pequenas, porém é necessário que novas revisões sejam feitas continuamente e com amostras maiores para se ter mais certeza de que a rTMS é um método terapêutico eficaz.

Outras questões que devem ser levados em consideração são as variações nos protocolos de rTMS de cada estudo. Apesar do método usado nos diferentes serem razoavelmente uniformes ainda há pontos de discrepância. O uso de pulsos com 80% do limiar motor pode ter resultados piores que potencia de 100%³⁰.

Outra diferença diz respeito ao ângulo da aplicação do estímulo, que também pode alterar o resultado e foi variável de estudo para estudo²³.

Devemos lembrar também que a anatomia funcional e morfológica das girificações cerebrais são bastante variáveis e, embora a aplicação da rTMS em região TPCe tenha mostrado um resultado positivo na presente metanálise, estudos isolados^{22,23,24,30,34} não apresentaram uma melhora estatisticamente

significativa e isso pode representar uma própria limitação do método terapêutico.

O próprio diagnóstico de esquizofrenia historicamente envolve uma síndrome complexa com evolução e tratamento igualmente complexos. Por exemplo, não levamos em conta em nossos critérios de inclusão o uso de medicamentos anticonvulsivantes, que sabidamente alteram o efeito da rTMS. Alguns estudos ainda tinham no uso de Clozapina, um antipsicótico atípico que diminuiu o limiar convulsivo, um critério de exclusão, enquanto outros o tinham como critério de inclusão.

Um número maior de estudos, com populações maiores e com maior padronização de pacientes, de escalas e de parâmetros de rTMS deverão ser realizados para a completa elucidação da utilidade da rTMS no tratamento de alucinações auditivas. Novas técnicas de rTMS, com bobinas capazes de modular áreas mais profundas do córtex^{42,55} também necessitam de mais estudos.

6. ANEXOS

6.1 Auditory Hallucination Change Scale

1. **Frequency.** How often do the voices occur?

0 = Stopped

1 = Rare (1-5 times per 24h)

2 = Occasional (6-10 times per 24h)

3 = Occasional (approximately 1-2 times per hour)

4 = Frequent (approximately 3-6 times per hour)

5 = Frequent (7-10 times per hour)

6 = Very frequent (11-20 times per hour)

7 = Very frequent (21-50 times per hour)

8 = Rapid (1 per minute)

9 = Relatively uninterrupted

2. **Reality.** How real do the voices seem to you?

0 = Indistinguishable from own thoughts

1 = Imaginary

2 = Vague

3 = Dreamlike

4 = Somewhat real

5 = Very real

3. **Loudness.** On average, how loud is the predominant voice?

0 = Too faint to be heard properly

1 = Whispered but clear

2 = Soft

3 = Normal speaking voice

4 = Loud

5 = Yelling or screaming

4. **Number of voices.** How many different voices do you hear whose words you can make out?

0

1

2
3
4
5
6 = > 5

5. **Lenght.** How extensive is the content of the predominant voice?

0 = no words heard

1 = Single words

2 = Phrases

3 = Whole sentences

4 = Multiple sentences

6. **Attentional Salience.** To what degree do the voices alter what you think, feel, and do?

1 = Doesn't affect me at all

2 = Distracts me occasionally

3 = I am briefly distracted by the voice when it occurs

4 = I mostly have to pay attention to the voice when I hear it

5 = When I hear a voice it often alters what I do, say, and think

6 = When I hear a voice it completely alters what I do, say, and think (talking back, laughing, etc)

7 = The only thing that is important and I pay attention to is my voices

7. Distress level. How distressing are the voices?

1 = Not distressing at all

2 = Mildly distressing

3 = Moderately distressing

4 = Sometimes produces significant anxiety

5 = Often produces significant fear or anxiety

6.2 Hallucinatory Change Scale⁸

- **Considera o escore basal como sendo 10, através da descrição narrativa das AA, feita pelo paciente**
- **Para as avaliações posteriores, considera-se que o escore pode variar de 0 a 20, sendo considerado 20 um quadro de AA duas vezes mais grave que o descrito inicialmente.**

6.3 Scale for Auditory Hallucinations

	None	Low	Moderate	Severe
Frequency	0	1	2	3
Suffering	0	1	1,5	2
Belief	0	1	1,5	2
Behavioral Influence	0	1	2	3

6.4. Ficha de Extração de Dados (Cochrane based Data Collection Form)

Date: ___ / ___ / 2013 Reviewer:

Identification (authors, title, journal, year, volume, issue e page).	
Methods	
1. Generation of Allocation Sequence:	
2. Allocation Concealment:	
3. Blinding:	
4. Characteristics of placebo	
5. Sample size calculation:	
6. Number of participants randomized	
7. Loss to follow-up:	
8. Intention to treat analysis:	
9. Similarity between groups	
Participants	
1. Inclusion criteria	
2. Exclusion criteria	
3. Characteristics (Age (mean (SD)), gender, ethnicity, other)	
Interventions	
1. Intervention in experimental group (including number of participants, appliance, duration of treatment)	
2. Intervention in control group 1 (including number of participants, appliance or other intervencion, duration of treatment)	

3. Intervention in control group 2 (including number of participants, appliance or other intervencion, duration of treatment)	
Outcomes Measures	
1.	
2. .	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
Duration of follow-up	
Notes	
1. Setting	
2. Funding source	
3. Observations (qualquer informação incompleta, dúvidas, etc.)	

6.5. Normas para publicação da revista de submissão

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice (ISSN 1365-1501)

Instructions for Authors

SCOPE AND POLICY

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice (IJPCP) is a high quality quarterly journal targeted primarily at clinical psychiatrists working in hospital environments. Particular emphasis is placed on the interface between important new findings stemming from advanced scientific research and their clinical applications. The journal aims to reflect all the issues at the forefront of current debate in psychiatry, through the following types of articles:

- Original research reports
- Short reports
- Reviews of treatment studies
- Analyses of pharmacoeconomic issues
- Commentaries
- Interviews and debates

Original Reports and *Review Articles* can be up to 7,500 words in length. *Short Reports* should be approximately 1,500 words with 2–3 tables or figures. *Commentaries* or other material falling outside the usual categories, can be up to 2,500 words. All the papers will be peer-reviewed and slightly edited to ensure clarity and accuracy of English. Case reports/studies are normally not accepted for publication.

Articles are considered for publication on the understanding that neither the article nor its essential substance has been, or will be, published elsewhere before appearing in IJPCP. Abstracts and press reports published in connection with scientific meetings are not considered to be publications.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

IJPCP's Manuscript submissions tool is web-based and all contributions must be submitted online to be taken under consideration. The address to the site is: <http://mc.manuscriptcentral.com/ijpcp>. First time users should start by creating a user account, previous users can login with their personal details. Once you are logged in go to the "Author Center" to upload manuscript files and fill out the required submission data.

The receipt of the manuscript will be acknowledged by an e-mail which includes a manuscript ID number. The manuscript ID number should be quoted in all correspondence with the Editors and the Editorial Offices.

If you have difficulties in submitting your manuscript electronically, contact site administrators via "Get Help Now" on upper right corner of any screen. You can also contact editorial office via e-mail: ijpcp@informa.com

MANUSCRIPT SPECIFICATIONS

Manuscripts should be arranged according to rules stated in the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals"; see also: *Ann Intern Med* 1997;126:36-47, or *JAMA* 1997;277:927-34. The full document is available at www.icmje.org. The journal specific requirements are detailed below.

Language

Manuscripts should be written in clear and concise scientific English. British spelling is recommended to be used throughout.

It is the responsibility of authors to ensure the quality of the language for submitted articles. Colloquial English may not be sufficient and is not necessarily the same as scientific English, for which professional services may be needed (see for example www.internationalscienceediting.com and www.writescienceright.com). A brief language overview will be carried out for articles accepted for publication, but no major changes are accepted at that stage (see also note about author proofs below).

Measurements should be given in SI units, although older conventional units can also be included in parentheses. Abbreviations and symbols used must be standard and SI units used throughout. Acronyms should be used sparingly and must be fully explained when first used. Whenever possible drugs should be given their approved generic name. When a proprietary (brand) name must be used, it should begin with a capital letter. Statistical analyses must explain the methods used.

Manuscript files should be structured with the following order:

1) Title page, 2) Abstract, 3) Keywords, 4) Main text, including; a) Introduction, b) Material and Methods, c) Results and Discussion; 5) Key points 6) Acknowledgments 7) Disclosure of Interest; 8) References, 9) Legends of Figures and Tables, 10) Tables and/or 11) Figures.

1. *Title page* - should include: a) Full title (avoid abbreviations or proprietary names in the title) b) Running title (for page heading, max 49 characters), c) All contributing authors with full name, title and affiliation, d) Corresponding author details (to whom all decision letters and page proofs will be communicated, and to be noted in the printed manuscript).

2. *Abstract* - A structured abstract of no more than 200 words is required for the following types of articles: Original Research Articles, Reviews, Short Reports and Commentaries. The abstract should be subdivided into the following sequential sections: Objective, Methods, Results and Conclusions.

3. *Keywords* - Include in the manuscript file 3-5 keywords representative of your article. These may be used for indexing services and other search facilities for published material.

4. *Main text* - The text for articles and short communications should be structured with the following headings: Objective, Methods, Results, Conclusion. Commentaries and Reviews should have headings appropriate for the article.

5. *Key points* - 3-6 key points is required for all articles, that summarize the main focus of the manuscript in bulleted format

6. *Acknowledgements* - Include only those who have made a valuable contribution to the work presented but who do not qualify as authors, with their contribution described. This may include a patient population and funding bodies. Use plain language and avoid adjectives. If appropriate, funding for help with writing or editorial assistance may be added.

7. *Disclosure of interests* (see details below). Must be included in the main manuscript file. If no disclosures, add the heading and then note 'None to declare'.

8. *References* - numbered as they appear in the text following Vancouver style (see details below).

9. *Figure and Table legends* - Clearly marked with the heading of each table/figure.

10. *Tables* - Can be included in the main document if created with the table tool in the word processing software. The number of tables and figures should be kept to a minimum. There should preferably not be repetition/overlap of information given in tables/figures/text.

11. *Figures* – should be submitted as separate files in the best possible quality. Read more about accepted formats and quality requirements below.

A Cover Letter should be provided either as a separate text file or typed into the online system, where authors vouch for the accuracy of the manuscript according to the guidelines given here. This is also the place where authors may inform the Editors of any special circumstances or details regarding the submitted material, including prior publication of the material/parts of the

material in a minority language.

FIGURES

Graphic elements and illustrations are accepted if providing unique data that can not be described in the text, and should be clearly marked with Arabic numbers as they appear in the text. To ensure correct placement in the journal layout, note the figure reference (abbreviated) within brackets when referring to the figure in text, e.g. (Fig. 1).

Figure files should be uploaded to the online system as separate files, in TIF, EPS, PDF or JPG format. Providing these formats will guarantee that the quality of the graphics is good throughout the publishing process, if provided with sufficient resolution. Photographic illustrations should be rendered with at least 300 DPI; please use CMYK color conversion if possible. Graphs made with Office software such as Microsoft Excel, can be provided in their original format to facilitate conversion into printable format with preserved quality. Any other line graphs/illustrations should preferably be provided in EPS format with a resolution of at least 600 DPI to prevent ragged lines when printed.

Costs for color illustrations must be borne by the authors. The standard fee is 750 USD per printed page. Please state in your submission details in Manuscript Central the figures required to be reproduced in colour, noted by their number in the text.

REFERENCES

References – The International Journal of Psychiatry in Clinical Practice uses the CBE style of references with the name/year system. All references cited in the text are to be listed (double-spaced) at the end of the manuscript in alphabetical order under the last name of the first author. If there are more than six authors, list the first six authors and use ‘et al.’ Articles ‘in press’ may be included, but must state the journal that has accepted them. Personal communications should be avoided. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus. References in the text should be noted with the author last name and publication year within parentheses. If there are two authors, both should be named (e.g., Agar and Douglas 1955); if an article with more than two authors is cited, only the first author’s name plus ‘et al.’ need to be given (e.g., Komor et al. 1979); if there is more than one reference by the same author or team of authors in the same year, then a, b, c, etc., should be added to the year, both in the text and the list of references. When styling references, the following examples should be followed:

Journal article: Brain WR. 1958. The physiological basis of consciousness. A

critical review. Brain 81:426-455.

Book: Kuhlenbeck H. 1954. The human diencephalon. A summary of development, structure, function and pathology. Basel: Karger.

Chapter in book: Teuber HL. 1964. The riddle of frontal lobe function in man. In:Warren T, Akert CH, editors. The frontal and granular cortex and behavior. New York: McGraw-Hill, pp 252-271.

For further guidance, please consult the online guide on CBE style:

http://writing.colostate.edu/guides/researchsources/documentation/cbe_name/bibliographyrules.cfm

Read More: <http://informahealthcare.com/page/wbp/Description#Instructions>

ACKNOWLEDGEMENT AND CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Acknowledgments section The Acknowledgments section can detail special thanks, personal assistance and dedications. Contributions from individuals who do not qualify for authorship should also be acknowledged here. Any acknowledgments authors wish to make should be included in a separate headed section at the end of the manuscript preceding any appendices, and before the references section. The Acknowledgments section should not include any conflict of interest or sources of funding statement – instead this information should be stated separately under the Declaration of Interest section.

Declaration of Interest section It is the policy of Informa Healthcare journals to adhere in principle to the Conflict of Interest policy recommended by the ICMJE (<http://www.icmje.org/>). All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. It is the sole responsibility of authors to disclose any affiliation with any organization with a financial interest, direct or indirect, in the subject matter or materials discussed in the manuscript (such as consultancies, employment, paid expert testimony, honoraria, speakers bureaus, retainers, stock options or ownership, patents or patent applications or travel grants) that may affect the conduct or reporting of the work submitted. All sources of funding for research are to be explicitly stated. If uncertain as to what might be considered a potential conflict of interest, authors should err on the side of full disclosure. All declarations of interest must be outlined under the subheading “Declaration of interest” within the manuscript file submitted. [Conflict of Interest form](#) should also be submitted, scanned and uploaded together with your article files. If there are no declarations, authors should explicitly state that there are none. The suggested, but not mandatory, wording in such an instance is: 'The authors report no declarations of interest'. When

submitting a paper via ScholarOne Manuscripts, the “Declaration of interest” field is compulsory (authors must either state the disclosures or report that there are none). If this section is left empty authors will not be able to progress with the submission. The ‘Declaration of Interest’ and ‘Acknowledgements’ sections will be made available to reviewers and will appear in the published article. Please note that the Editor(s) or Publisher can make or suggest changes to these statements where necessary. The intent of this policy is not to prevent authors with these relationships from publishing work, but rather to adopt transparency such that readers can make objective judgments on conclusions drawn.

AUTHOR PROOFS – FINAL APPROVAL

Authors will be notified via e-mail when a manuscript is ready for final approval before publication. This e-mail provides instructions on how to log on to the online author service, where the final version of the manuscript can be downloaded as a printer ready PDF file.

To avoid delays of publication, proofs should be checked immediately and returned electronically through the online service, following the instructions given. Corrections submitted via the telephone are not accepted. Authors are advised that they are responsible for proof-reading of the text, references, tables and figures for absolute accuracy. Additional material or major corrections cannot be accepted at this stage, nor is substantial rewriting of paragraphs permitted. Such extensive changes may result in a delay or withdrawal of the article from publication. Any costs arising from major additional changes may also be charged to the authors.

COPYRIGHT

It is a condition of publication that authors assign copyright or license the publication rights of the contents of their articles, including abstracts, to Informa Healthcare. This enables full copyright protection and dissemination of the article and the Journal, to the widest possible readership in electronic and print formats. A document to verify this will be sent upon acceptance for publication. This document should be signed by the corresponding author and returned to the publisher for archiving. To read more about Informa Healthcare’s policy and guidelines regarding copyright, consult the online author service pages: <http://informahealthcare.com/page/resources/authors>

ETHICS AND CONSENT

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible local or national committee on human experimentation and with the

Helsinki Declaration (1975, revised 1983) (World Medical Association Declaration of Helsinki: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). Standards for the editorial process are in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines (<http://publicationethics.org>)

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

The Editorial Office may request the authors to supply a pdf copy or original paper copy of an ethical committee or institutional review board approval for articles describing animal experiments or clinical studies/trials (patients, patient material, medical records) and the like, including a verified and official translation of such documents. State in the Material and Methods section that the study received ethics approval from the relevant and named national, regional or institutional ethics/review committee(s) responsible for human/animal experimentation. Supply the date of issue and registration number if applicable. If no ethics approval was received/necessary, explain the reason for this. A specific subheading for this is not used.

Read More: <http://informahealthcare.com/page/jpc/Description#Instructions>

6.6. Protocolo de submissão de artigo

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*.

<p>Manuscript ID: MPCP-2013-0062</p> <p>Title: A sistematic review and meta-analysis in the use of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients</p> <p>Authors: Otani, Victor Uchida, Ricardo Cordeiro, Quirino Shiozawa, Pedro</p> <p>Date Submitted: 15-Jul-2013</p>
<p>Print Return to Dashboard</p>

ScholarOne Manuscripts[™] v4.12 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kaplan, H.; Sadock, B.; Grebb, J. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência, Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 9a Edição, Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- 2 - American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. 4th ed. DSM-IV. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
- 3 - World Health Organization. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- 4 - Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987;20:100–109.
- 5 - Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106–1107.
- 6 - Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998;15:333–343.
- 7 - Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847–858.
- 8 - Hoffman RE, Boutros N. Transcranial magnetic stimulation studies of schizophrenia. *Epilepsy & Behavior* 2001;2:S30–S35.
- 9 - Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:1073–1075.
- 10 - Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:1093–1102.
- 11 - Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biological Psychiatry* 2005;58:97–104.
- 12 - Hoffman RE, Hampson M, Wu K, Anderson AW, Gore JC, Buchanan RJ, Constable RT, Hawkins KA, Sahay N, Krystal JH. Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance

imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex* 2007;17:2733–2743.

13 - Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:49–56.

14 - Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia, *Nature* 1995;378:176–179.

15 - George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg BD 2003. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am* 14:283–301.

16 - Schlaepfer TE, Kozel M 2004a. Novel physical treatments for major depression: Vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy. *Curr Opin Psychiatry* 17:15–20.

17 - Schlaepfer TE, Kozel M 2004b. Transcranial magnetic stimulation in depression. In: Lisanby HS. *Brain Stimulation in psychiatric treatment*, Vol review of psychiatry, 23. Washington, DC: American Psychiatric Press.

18 - Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, et al. 2001. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: Role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:459–470.

19 - Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997;49:881–883.

20 - Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:1367–1377.

21 - d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der Linden JA, Cahn W, Greene Y, de Haan EH, Kahn RS. Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience* 2002;14:77–79.

22 - Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederik KM, Goekoop R, Looijestijn J, Daalman K, Rijkaart AM, Kahn RS, Hoek HW, Sommer IE. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 1;69(5):450-6.

23 - McIntosh, A.M., Semple, D., Tasker, K., Harrison, L.K., Owens, D.G., Johnstone, E.C., Ebmeier, K.P., 2004. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 127 (1–2), 9–17

- 24 - Fitzgerald, P.B., Benitez, J., Daskalakis, J.Z., Brown, T.L., Marston, N.A., de Castella, A., Kulkarni, J., 2005. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25 (4), 358–362.
- 25 - Chibbaro, G., Daniele, M., Alagona, G., Di Pasquale, C., Cannavò, M., Rapisarda, V., Bella, R., Pennisi, G., 2005. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci. Lett.* 383 (1–2), 54–57.
- 26 - Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., d'Amato, T., Saoud, M., 2005. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 57 (2), 188–191.
- 27 - Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, B., Kallel, L., Dalery, J., D'Amato, T., Saoud, M., 2006. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81 (1), 41–45.
- 28 - Sommer, I.E., deWeijer, A.D., Daalman, K., Neggers, S.F., Somers, M., Kahn, R.S., Slotema, C.W., Blom, J.D., Hoek, H.W., Aleman, A., 2007. Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr. Res.* 93 (1–3), 406–408.
- 29 - Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Skrdlantova, L., Klirova, M., Bubenikova-Valesova, V., Krajca, V., Tislerova, B., Kopecek, M., Spaniel, F., Mohr, P., Höschl, C., 2007. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 55 (3–4), 132–142.
- 30 - Lee, S.H., Kim, W., Chung, Y.C., Jung, K.H., Bahk, W.M., Jun, T.Y., Kim, K.S., George, M.S., Chae, J.H., 2005. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment refractory auditory hallucinations. *Neurosci. Lett.* 376 (3), 177–181.
- 31 - Saba, G., Schurhoff, F., Leboyer, M., 2006. Therapeutic and neurophysiologic aspects of transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neurophysiol. Clin.* 36 (3), 185–194.
- 32 - Rosa, M.O., Gattaz, W.F., Rosa, M.A., Rumi, D.O., Tavares, H., Myczkowski, M., Sartorelli, M.C., Rigonatti, S.P., Elkis, H., Cabral, S.B., Teixeira, M.J., Marcolin, M.A., 2007. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J. Clin. Psychiatry.* 68 (10), 1528–1532.

33 - Montagne-Larmurier A, Etard O, Maïza O, Dollfus S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients Review.Curr Opin Psychiatry. 2011 Nov;24(6):533-40.

34 - de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhães PV, Favalli GP, Marcolin MA, Daskalakis ZJ, Belmonte-de-Abreu Pda S, A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. Psychiatry Res. 2011 Jul 30;188(2):203-7.

35 - Cordes J, Thünker J, Agelink MW, Arends M, Mobascher A, Wobrock T, Schneider-Axmann T, Brinkmeyer J, Mittrach M, Regenbrecht G, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic schizophrenia. Psychiatry Res. 2010 May 15;177(1-2):32-6.

36 - Vercammen A, Knegtering H, Liemburg EJ, den Boer JA, Aleman A, Functional connectivity of the temporo-parietal region in schizophrenia: effects of rTMS treatment of auditory hallucinations. J Psychiatr Res. 2010 Aug;44(11):725-31.

37 - Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, Wunderink L, Aleman A, Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. Schizophr Res. 2009 Oct;114(1-3):172-9.

38 - Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS, A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. Psychol Med. 2010 Apr;40(4):541-6.

39 - Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S, Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study.Schizophr Res. 2009 Aug;113(1):77-83.

40 - Bagati D, Nizamie SH, Prakash R, Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: randomized controlled study. Aust N Z J Psychiatry. 2009 Apr;43(4):386-92.

41 - Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P, Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-controlled study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Fall;19(4):464-7.

42 - Roth Y, Zangen A, Hallett M, A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. J Clin Neurophysiol. 2002 Aug;19(4):361-70.

- 43 - Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull.* 1991;17:27-49
- 44 - Sartorius N, Shapiro R, Jablonsky A. The international pilot study of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1974;1:21-35.
- 45 - Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using ¹²³I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;242:257-261
- 46- Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000;100:13-20.
- 47 - Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron.* 1999;22:615-621.
- 48 - Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:1033-1038.
- 49 - McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet.* 1993;342:703-706.
- 50 - Fiez JA, Raichle ME, Balota DA, Tallal P, Petersen SE. PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cereb Cortex.* 1996;6:1-10.
- 51 - Ojemann GA. Organization of short-term verbal memory of human cortex: evidence from electrical stimulation. *Brain Lang.* 1978;5:331-340.
- 52 - Benson RR, Whalen DH, Richardson M, Swainson B, Clark VP, Lai S, Liberman AM. Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain using fMRI. *Brain Lang.* 2001;78:364-396.
- 53- Jasper HH. Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957;10:371-375.
- 54 - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, v. 5.1.0, 2011. (<http://handbook.cochrane.org>)
- 55 - Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul* 2013 Jan;6(1):1-13. doi: 10.1016/j.brs.2012.02.005. Epub 2012 Mar 21.



A sistematic review and meta-analysis in the use of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients

Journal:	<i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Otani, Victor; Centro de Atenção Integrada em Saúde Mental - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Department of Psychiatry Uchida, Ricardo; Centro de Atenção Integrada em Saúde Mental - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Department of Psychiatry Cordeiro, Quirino; Centro de Atenção Integrada em Saúde Mental - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Department of Psychiatry Shiozawa, Pedro; Centro de Atenção Integrada em Saúde Mental - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Department of Psychiatry
Keywords:	Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS, Auditory Hallucination, TMS, Schizophrenia

SCHOLARONE™
Manuscripts

Full Title

A sistematic review and meta-analysis in the use of repetitive Transcranial
Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations treatment in refractory
schizophrenic patients

Running title:

Auditory Hallucinations and TMS: a meta-analysis

Authors:

Victor Henrique Oyamada Otani, MD;

Ricardo Ryoiti Uchida, PhD

Quirino Cordeiro Junior, PhD

Pedro Shiozawa, MD

* Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental da Irmandade da Santa Casa
de Misericórdia de São Paulo – CAISM – ISCMSP
contact: victorotani@me.com

Abstract**BACKGROUND:**

The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) remains a promising therapeutic tool in the treatment of schizophrenia. Symptoms such as auditory hallucinations (AH) find contradictory results in many studies. Here we present an up-to-date systematic review and meta-analysis of rTMS in the treatment of AH in schizophrenia.

METHODS:

We searched Pubmed-Medline from 1999 to 2013 for double-blinded randomized sham-controlled trials that applied slow rTMS on the left temporoparietal cortex and assessed the outcome results using Hallucination Change Scale (HCS) or Auditory Hallucination Change Scale (AHCS) or Scale for Auditory Hallucinaton (SAH). We identified 10 studies suitable for the meta-analysis.

RESULTS:

We found a positive sized effect in favour of rTMS [Random Effects Model Hedges' $g = 0.011$, I-squared = 58.1%]. There was some variability between study effect sizes, but the sensitivity analysis did not show a single study that could have changed the meta-analysis results.

DISCUSSION:

rTMS appears to be an effective treatment for AH. The left temporo-parietal cortex seems to be the area in which rTMS is effective. Although meta-analysis is a powerful analytical tool, more studies must be conducted in order

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

to obtain a more expressive sample size to perform a more accurate analytical approach.

For Peer Review Only

1
2
3 **KEY-WORDS**
4

5
6 **Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS, TMS, Auditory Hallucination,**
7
8 **Schizophrenia**
9

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review Only

1. Introduction

1.1 Schizophrenia and Auditory Hallucinations

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder that affects about 1% of the population, being equally prevalent in men and women. It is a highly debilitating disorder, affecting mostly young adults and causing major suffering on those who have this diagnostic (Kaplan et al. 1997). Among the criteria for the diagnosis of schizophrenia (DSM-IV-TR 1994), auditory hallucinations (AH) are one of the most prevalent, being present in 50-70% of the cases (Sartorius et al. 1974) (Andreasen and Flaum 1991).

One of the theories concerning AH is that a hyperactivity on the left temporoparietal cortex (leTPC) is responsible for the symptom (Silbersweig, 1995). This hypothesis has gained force in recent years due to the development of new neuroimaging and neuromodulation techniques, as described initially by Barker et al. (1985; 1987), being followed by Hoffman et al. (2000; 2001; 2002). Although other brain areas have also been studied in the AH, such as the right temporoparietal cortex (Suzuki et al. 1993; Dierks et al. 1999; Lennox et al. 2000) and the Broca's area (McGuire et al. 1993) (Shergill et al. 2000), it is the leTPC which probably has the major role in AH (Ojemann et al. 1978; Fiez et al. 1996; Benson et al. 2001)

Based on such recently developed techniques, new possibilities of treatment have also gained some sort of brightness (Hoffman et al. 2003; 2005).

1.2 Transcranial Magnetic Stimulation

One of the most promising strategies of non-pharmacological treatment for schizophrenia is the Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). It is a technique that uses principles of the electromagnetism to apply electrical stimulation on specific brain areas, being described by Barker (1985) initially with the use of single pulse. But it is the use of repetitive pulses (rTMS) that is being studied as a treatment method in a large number of psychiatric disorders. George et al. (2003) and Schlaepfer et al. (2004) described how the electromagnetic pulses go through the scalp and depolarize the predefined neurons areas. Using a low frequency rTMS, equal or less than 1Hz, it has an inhibitory effect on the cortex, as reported by Chen et al. (1997), Wassermann et al. (2001) and Hoffman et al. (2002).

After the initial studies conducted by Hoffman et al. (1999) and d'Alfonso et al. (2002), many other authors have published articles using a low frequency rTMS on the lTPC for the AH treatment. Despite the rising interest on the neuromodulation techniques, it remains uncertain if the rTMS could really be adopted as a clinical tool for the AH treatment, with many contradictory results from the studies reported.

2. Objective

To investigate the effectiveness of the rTMS use in combination with antipsychotics in the treatment of AH symptoms in refractory schizophrenia

1
2
3 through a systematic review and meta-analysis of clinical trials published in
4
5 the period from 1999 to early 2013.
6
7

8 **3. Method**

9

10
11 We searched Pubmed-Medline from 1999 until early 2013 for the terms
12 “Auditory Hallucination” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” OR “TMS”.
13
14 We established the following inclusion criteria for the meta-analysis: a) Study
15 design crossover or parallel; b) use of rTMS; c) use of rTMS for more than
16 one session; d) use of low frequency rTMS (\leq 1Hz); e) rTMS applied on
17 leTPC, with the bobin between left regions T3 and P3, according to the
18 International System of Electrode Positioning 10-20 (Jaspers, 1957); f) the
19 current antipsychotic dosage should remain the same for at least 4 weeks
20 prior to the rTMS and during the whole study; g) the effects of the rTMS on
21 AH should be evaluated by one of the following scales: Auditory Hallucination
22 Change Scale (AHRS), Hallucination Change Scale (HCS) or Scale for
23 Auditory Hallucinations (SAH), given the fact that those scales are more
24 specific and detailed.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40
41 We also adopted the following exclusion criteria: a) use of a single or
42 double pulse; b) case reports; c) evaluation of rTMS after one single session;
43
44 d) alteration in antipsychotics dosage on a period less than 4 weeks prior to
45 rTMS or during the study; e) use of high frequency rTMS ($>$ 1Hz); f) use of
46 rTMS on regions other than leTPC, or on leTPC without a wash-out period
47 prior or after applying it on other regions (in case of crossover studies); g)
48 studies that did not use AHRS, HCS or SAH as the evaluation scale.
49
50
51
52
53
54
55

56
57 The data was collected by two independent researchers. When there
58
59
60

1
2
3 was doubt in any data, a consense meeting was called to redeem the issue.
4
5 The following data was collected: a) mean and standard deviation (SD) of the
6
7 basal and final scale values for both groups (active rTMS and sham); b) study
8
9 design; c) epidemiologic characteristics of the subjects (age, gender, illness
10
11 duration); d) characteristics of the intervention protocol (number of subjects in
12
13 each group, frequency, bobin type, number of sessions, percentage of motor
14
15 threshold applied).
16
17

18
19 To ensure the data standard we used a Data Collection Form following
20
21 the instructions from the Cochrane Manual for Systematic Review (2011).
22
23

24 The data obtained was analysed using the STATA[®] Statistical Software
25
26 version 12.
27
28
29
30
31

32 **4. Results**

33
34
35

36 We found 251 articles after a first search on the Pubmed – Medline
37
38 database. We initially discarded 71 articles (28%) whose studies was not
39
40 related to this systematic review. We also excluded those studies which didn't
41
42 use rTMS as a therapeutic tool (61), review articles, letters to the editor and
43
44 case reports (53). Within the 66 remaining articles, twenty seven studied the
45
46 rTMS only on negative symptoms and were excluded.
47
48

49 From the 39 articles remaining, we excluded 22 studies that met our
50
51 exclusion criteria (intervention on other region then leTPC, single pulse, use
52
53 of other evaluation scales, etc). We carefully reviewed the last 17 studies and
54
55 we excluded the following: Saba et al. (2006) evaluated the effect of rTMS on
56
57
58
59
60

delusions instead of AH; Goyal et al. (2007), Montagne-Larmurier et al. (2009) and Cordes et al. (2010) used high frequency rTMS (respectively 10Hz, 20Hz and 10Hz); Bagati et al (2009) did not have a sham group; Vercammen et al (2009) did not use our predefined scales. We did not make successful contact to obtain the missing data from Rosa et al. (2007), so this study was also excluded from the meta-analysis.

Ten studies met criteria needs for our meta-analysis. Table 1 shows each study design separated by author, demographic data and rTMS protocol data. The percentage of male subjects was 63%. The mean age was 36.92 (SD = 2.82). The majority of the studies used rTMS at 90% of motor threshold MT (70%), with other two studies using MT at 80% and only one at 100%. Five articles used HCS, four used AHRS and one used SAH to evaluate the efficacy of rTMS on AH.

Table 1. The description of each study included on the meta-analysis

Author	Year	Design	n	gender (%M)	Age mean	n at	n s	%MT	s	Scale
Hoffman	2000	crossover	12	83.3	41.8	12	12	80	4	HCS
McIntosh	2004	crossover	16	43.8	35.9	16	16	80	4	HCS
Fitzgerald	2005	parallel	32	53.1	36.03	17	15	90	10	HCS
Chibbaro	2005	parallel	16	68.8	40.05	8	8	90	4	SAH
Hoffman	2005	parallel	50	66	35.28	27	23	90	10	HCS
Lee	2005	parallel	27	59	40.2	13	14	100	10	AHRS
Poulet	2005	crossover	10	70	34.9	10	10	90	10	AHRS
Brunelin	2006	parallel	24	66.7	34.53	14	10	90	10	AHRS
de Jesus	2011	parallel	17	70	42	8	9	90	20	AHRS

Slotema 2011 parallel 42 62 40.1 22 20 90 15 AHRS

n= number; %M = percentage of male subjects; n at = number of subjects in the active intervention group; n s = number of subjects in the sham intervention group; %MT = percentage of motor threshold applied on rTMS; S = number of rTMS sessions each subject was submitted

The mean descriptive measures regarding the rTMS protocol is shown on table 2. The total subjects included on this meta-analysis was 284.

Table 2. Descriptive measures of the studies

	Minimum	Maximum	Mean	SD	n total
n (active)	8.00	27.00	14.7	6.09	147
n (sham)	8.00	23.00	13.27	4.92	137
Frequency (Hz)	1.00	1.00	1.00	*	n/a
% MT	80.00	100.00	89	5.67	n/a
n sessions	4.00	20.00	9.7	5.07	n/a

n = number; Hz = Hertz; %MT = percentage of motor threshold applied on rTMS; SD = standard deviation; n/a = non aplicable

* all protocols used the same frequency

Only 7 of the articles had information concerning the illness duration prior to the rTMS intervention. These information are summed on table 3.

Table 3. Description of illness duration prior to the study

	T Minimum	T Maximum	Mean	SD
Illness duration* (years)	8,20	25,50	14,79	7,10

T Minimum = minimum illness duration in years; T maximum = maximum illness duration; SD = standard deviation

*three articles did not reported illness duration

Table 4 shows the conclusion of each study included on this meta-analysis. Half of them (50%) reported an estatistically significant improvement on the AH scales after the rTMS on leTPC.

Table 4. Description of each study final result regarding rTMS and improvement on AH scales

Author	Year	Estatistically Significant
Hoffman	2000	yes
McIntosh	2004	no
Fitzgerald	2005	no
Chibbaro	2005	yes
Hoffman	2005	yes

Lee	2005	no
Poulet	2005	yes
Brunelin	2006	yes
de Jesus	2011	No
Slotema	2011	No

Table 5 shows the basal and final mean values for each study on both groups, active and sham.

We used the statistical test Hedges' adjusted g in our meta-analysis. The picture 1 shows the forest plot graphic with a final result $p = 0,011$, with $I^2 = 58.1\%$, which means that the rTMS intervention on leTPC has a statistically significant improvement on AH symptoms assessed with AHRS, HCS and SAH. Picture 2 shows the existence of 2 studies out of the funnel plot graphic, indicating some level of heterogeneity among the studies, but the sensitivity analysis (figure 3) concludes that none of them has weight enough to isolatedly change the result of our meta-analysis.

Table 5.

Description of the basal and final mean values on active and sham groups

Author	Year	Scale	basal		SD		final		SD		DP
Hoffman	2000	HCS	10	0	10	0	4.37	3.16	7.16	2.24	
h	2004	HCS	10	0	10	0	9	5.75	8	4.75	
	2005	HCS	10	0	10	0	6.7	4.1	8.1	4.2	
d											
Chibbaro	2005	SAH	8.5	1.2	7.8	0.8	5.9	1.2	7.8	0.8	
Hoffman	2005	HCS	10	0	10	0	6	3	8.6	3.8	
Lee	2005	AHRS	27.5	12.4	23.5	12.4	26.1	11.4	21.8	13.5	
Poulet	2005	AHRS	25.9	3.6	25.9	3.6	12.85	10.8	27	5.2	
Brunelin	2006	AHRS	25.5	5.7	21.5	9.2	14.1	9.9	20.5	6.5	
de Jesus	2011	AHRS	31	3.62	26.78	7.15	25.88	4.99	25.22	8.81	
Slotema	2011	AHRS	26	6.6	27.4	6.9	22.7	6.4	24.1	8.1	

HCS = Hallucination Change Scale; SAH = Scale for Auditory Hallucinations; AHRS = Auditory Hallucination Change Scale;

Active basal = mean values on active group before the rTMS intervention; Sham basal = mean values on sham group before the intervention; Active final = mean values on active group after the rTMS intervention; Sham final = mean values on sham

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5 **Figure 1.** Forest plot graphic for the absolute difference between the mean
6
7 values on the active and sham groups
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 2. Funnel plot graphic of the studies included in the meta-analysis

For Peer Review Only

Figure 3. Sensitivity analysis on the studies included in the meta-analysis

For Peer Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

5. Conclusion

The systematic reviews and meta-analysis conducted in this study has concluded that the rTMS applied on leTPC is a valid treatment option for AH in refractory schizphrenia, improving the symptons that were evaluated with AHCS, HCS and SAH.

The present study focused on a specific brain area, the leTPC, and avoided the studies that included other areas. We believe that, by being more specific, we have decreased the possible limitations of the technique, much because the normal brain anatomy varies from one person to another.

Although the rTMS protocols were very similar, there were minor differences that might also affect the final results of the studies, including the MT, the coil angle, the concomitant use of anticonvulsants by some subjects and clozapine by others.

Finally, it is necessary to keep in mind that meta-analysis is a powerful estatistical analysis method, but has its own limitations. A larger number of studies must be performed and included in future meta-analysis in order to confirm the positive result shown by this present study.

6. Key points

- Auditory hallucination (AH) is a common symptom in refractory schizophrenia;
- There is a robust evidence that the hyperactivation of the left temporoparietal cortex is involved in the genesis of AH;
- Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has improved the AH symptoms in many studies, but not in others;
- A careful systematic review and meta-analysis were conducted to evaluate the effectiveness of rTMS applied on lTPC in improving AH symptoms in refractory schizophrenia;
- Our meta-analysis concluded that the rTMS improved AH compared to the control group.

7. Disclosure of interests

None to declare.

8. References

- 1 - American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 4th ed. DSM-IV. Washington: American Psychiatric Press.
- 2 - Andreasen NC, Flaum M. 1991. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull.*: 17:27-49

1
2
3
4
5 3 - Bagati D, Nizamie SH, Prakash R. 2009 Apr. Effect of augmentatory
6 repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in
7 schizophrenia: randomized controlled study. Aust N Z J Psychiatry: 43(4):386-
8 92.
9

10
11
12
13
14
15
16 4 - Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. 1985. Non-invasive magnetic
17 stimulation of human motor cortex. Lancet: 1:1106–1107.
18

19
20
21
22
23 5 - Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. 1987. Magnetic stimulation
24 of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the
25 results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery: 20:100–109.
26
27

28
29
30 6 - Benson RR, Whalen DH, Richardson M, Swainson B, Clark VP, Lai S,
31 Liberman AM. 2001. Parametrically dissociating speech and nonspeech
32 perception in the brain using fMRI. Brain Lang: 78:364-396.
33
34

35
36
37
38 7 - Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'amato T, Saoud M.
39 2006. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves
40 source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia.
41 Schizophr. Res. 81 (1), 41–45.
42
43
44

45
46
47
48
49 8 - Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. 1997. Effects of
50 phenytoin on cortical excitability in humans. Neurology: 49:881–883.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 9 - Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavò M,
4 Rapisarda V, Bella R, Pennisi G. 2005. Repetitive transcranial magnetic
5 stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations.
6 *Neurosci. Lett.* 383 (1–2), 54–57.
7
8
9
10

11
12 10 - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, v. 5.1.0.
13 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org>. Accessed 2013 January
14
15 15.
16
17
18

19
20 11 - Cordes J, Thünker J, Agelink MW, Arends M, Mobascher A, Wobrock T,
21 Schneider-Axmann T, Brinkmeyer J, Mittrach M, Regenbrecht G, Wölwer W,
22 Winterer G, Gaebel W. 2010 May 15. Effects of 10 Hz repetitive transcranial
23 magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic
24 schizophrenia. *Psychiatry Res*: 177(1-2):32-6.
25
26
27
28
29
30

31
32 12 - d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der
33 Linden JA, Cahn W, Greene Y, de Haan EH, Kahn RS. 2002. Transcranial
34 magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia:
35 effects on hallucinations and neurocognition. *Journal of Neuropsychiatry &*
36 *Clinical Neuroscience*: 14:77–79.
37
38
39
40
41
42
43
44

45
46 13 - de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhães PV, Favalli GP,
47 Marcolin MA, Daskalakis ZJ, Belmonte-de-Abreu Pda S. 2011 Jul 30. A pilot
48 double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic
49 stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine.
50 *Psychiatry Res*: 188(2):203-7.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5 14 - Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H,
6
7 Singer W. 1999. Activation of Heschl's gyrus during auditory
8
9 hallucinations. *Neuron*: 22:615-621.
10

11
12
13 15 - Fiez JA, Raichle ME, Balota DA, Tallal P, Petersen SE. 1996. PET
14
15 activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and
16
17 verb generation. *Cereb Cortex*: 6:1-10.
18

19
20
21 16 - Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NA, de
22
23 Castella A, Kulkarni J. 2005. A double-blind sham-controlled trial of repetitive
24
25 transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory
26
27 hallucinations. *J. Clin. Psychopharmacol*: 25 (4), 358–362.
28

29
30
31 17 - George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg
32
33 BD. 2003. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am* 14:283–
34
35 301.
36

37
38
39
40 18 - Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P, Efficacy of adjuvant high frequency
41
42 repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive
43
44 symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-
45
46 controlled study. 2007 Fall. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*: 19(4):464-7.
47

48
49
50
51 19 - Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS.
52
53 2000. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in
54
55 schizophrenia. *Lancet*: 355:1073–1075.
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5 20 - Hoffman RE, Boutros N. Transcranial magnetic stimulation studies of
6
7 schizophrenia. 2001. *Epilepsy & Behavior*: 2:S30–S35.
8
9

10
11
12 21 - Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term
13
14 depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. 2002. *American Journal*
15
16 *of Psychiatry*:159:1093–1102.
17
18

19
20
21 22 - Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll
22
23 K, Krystal JH. 2003. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal
24
25 cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General*
26
27 *Psychiatry*: 60:49–56.
28
29

30
31
32 23 - Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu
33
34 YT, Carroll K, Krystal JH. 2005. Temporoparietal transcranial magnetic
35
36 stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty
37
38 patient sample. *Biological Psychiatry*: 58:97–104.
39
40

41
42 24- Jasper HH. 1957. Report of the Committee on Methods of Clinical
43
44 Examination in Electroencephalography. *Electroencephalogr Clin*
45
46 *Neurophysiol*: 10:371-375.
47
48

49
50 25 - Kaplan H, Sadock B, Grebb J. 1997. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência,*
51
52 *Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 9a Edição, Porto Alegre: Artes Médicas.
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 26 - Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, Kim KS,
4 George MS, Chae JH. 2005. A double blind study showing that two weeks of
5 daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces
6 symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment refractory
7 auditory hallucinations. *Neurosci Lett*: 376 (3), 177–181.
8
9

10
11
12
13
14
15
16 27- Lennox BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB. 2000. The
17 functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry*
18 *Res*: 100:13-20.
19
20

21
22
23
24 28 - McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. 1993. Increased blood flow in
25 Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*: 342:703-
26 706.
27
28
29

30
31
32 29 - McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone
33 EC, Ebmeier KP. 2004. Transcranial magnetic stimulation for auditory
34 hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry. Res.* 127 (1–2), 9–17
35
36
37

38
39
40 30 - Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus
41 S. 2009 Aug. Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency
42 rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr*
43 *Res*: 113(1):77-83.
44
45
46
47

48
49
50 31 - Ojemann GA. 1978. Organization of short-term verbal memory of human
51 cortex: evidence from electrical stimulation. *Brain Lang*: 5:331-340
52
53
54

55
56 32 - Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato
57 T, Saoud M. 2005. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce
58
59
60

1
2
3 resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 57 (2),188–
4
5 191.
6
7

8
9
10 33 - Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M,
11 Sartorelli MC, Rigonatti SP, Elkis H, Cabral SB, Teixeira MJ, Marcolin MA.
12 2007. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory
13
14 hallucinations refractory to clozapine. *J. Clin. Psychiatry*. 68 (10), 1528–1532.
15
16
17

18
19
20 34 - Saba G, Schurhoff F, Leboyer M. 2006. Therapeutic and
21
22 neurophysiologic aspects of transcranial magnetic stimulation in
23
24 schizophrenia. *Neurophysiol. Clin*. 36 (3), 185–194.
25
26
27

28
29
30 35 - Sartorius N, Shapiro R, Jablonsky A. 1974. The international pilot study
31
32 of schizophrenia. *Schizophr Bull*: 1:21-35.
33
34
35

36
37 36 - Schlaepfer TE, Kosel M. 2004a. Novel physical treatments for major
38
39 depression: Vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and
40
41 magnetic seizure therapy. *Curr Opin Psychiatry* 17:15–20.
42
43
44

45
46 37 - Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. 2000.
47
48 Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic
49
50 resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*: 57:1033-1038.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 38 - Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenok S,
4 Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, et al. 1995. A functional
5 neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*: 378:176–179.
6
7

8
9
10
11 39 - Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederiksen KM, Goekoop R,
12 Looijestijn J, Daalman K, Rijkaart AM, Kahn RS, Hoek HW, Sommer IE. 2011
13 Mar 1. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really
14 relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results
15 from a large randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*: 69(5):450-6.
16
17
18

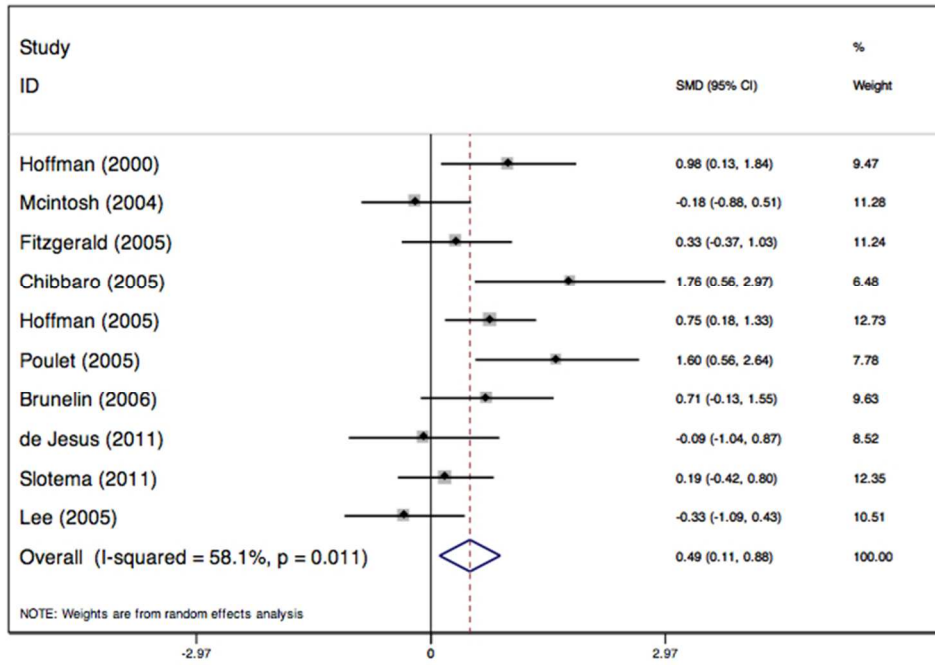
19
20
21 40 - Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. 1993. Left superior
22 temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients
23 with auditory hallucination: a longitudinal case study using ¹²³I-IMP
24 SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*: 242:257-261
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 41 - Vercammen A, Kneegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner
42 JA, Slooff CJ, Wunderink L, Aleman A. 2009 Oct. Effects of bilateral repetitive
43 transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal
44 hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res*:
45 114(1-3):172-9.
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 42 - Wassermann EM, Lisanby SH. 2001. Therapeutic application of repetitive
4
5 transcranial magnetic stimulation: a review. Clinical Neurophysiology:
6
7 112:1367–1377.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

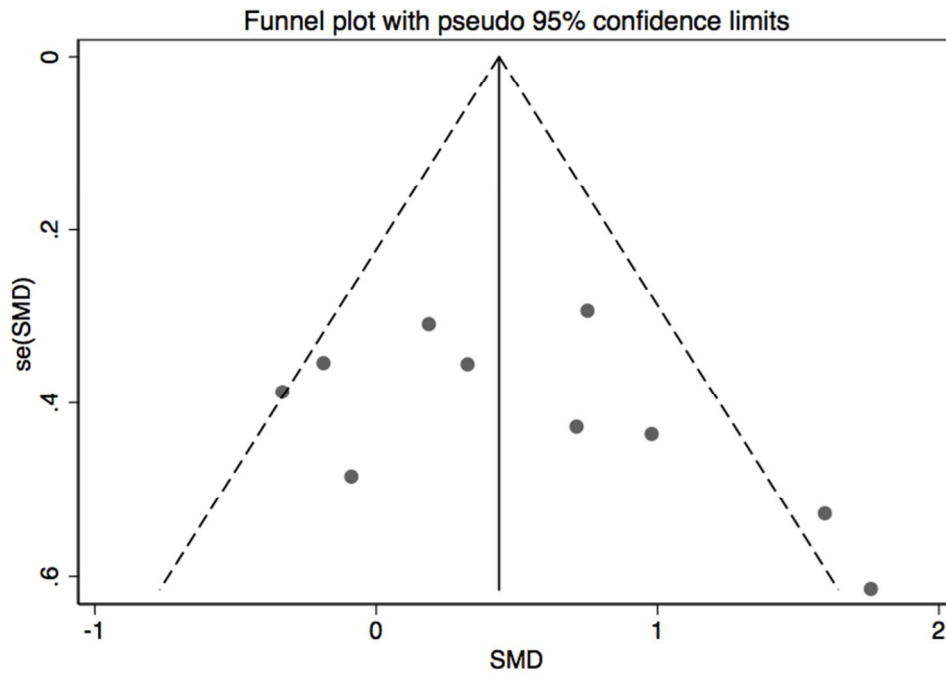
For Peer Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



250x185mm (72 x 72 DPI)

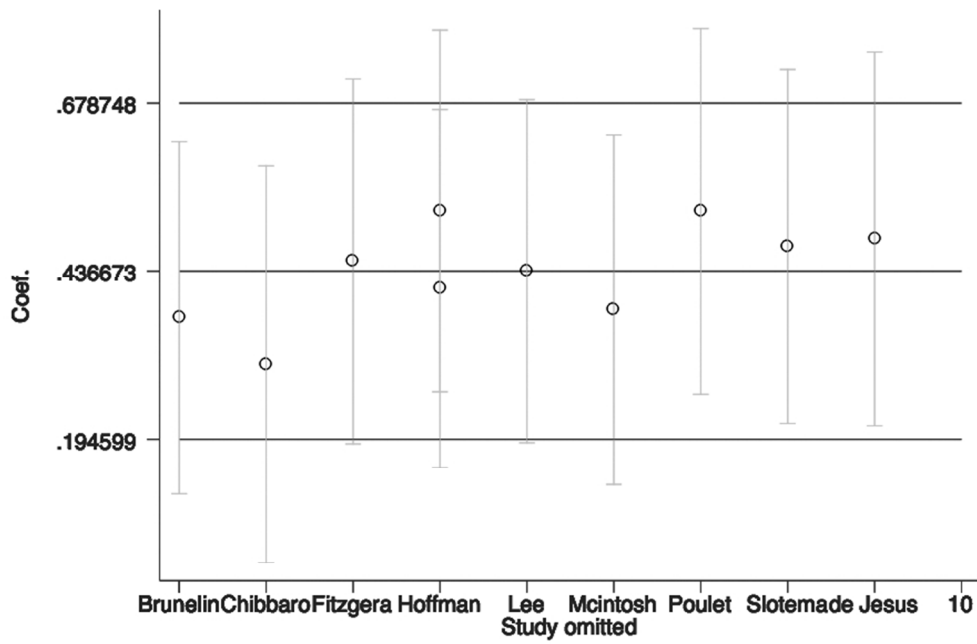
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



292x212mm (72 x 72 DPI)

View Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



318x212mm (72 x 72 DPI)

Review Only