



XANOMELIN: UMA PROMISSORA ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA¹

**Valentina de Aguiar Pedott², Andressa Boff³, Camila Caetano Solek⁴, Letícia Bruna
Petkowicz⁵, Luan Felipe de Bruin⁶, Helissara Diefenthaeler⁷**

¹Trabalho realizado na disciplina de Farmácia Hospitalar, do curso de Farmácia da URI Erechim.

²Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. valentinapedott@hotmail.com.

³Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. andressa_boff@hotmail.com.

⁴Estudante do curso de Medicina da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. camilacaetanosolek@gmail.com

⁵Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. leticiapetkowicz@gmail.com

⁶Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. luandebuin10@gmail.com.

⁷Doutora em Nanotecnologia Farmacêuticas, Docente do Curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. helissara@uricer.edu.br.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psicológico crônico e com sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes com alterações cognitivas, emocionais e comportamentais. Os tratamentos disponíveis embora eficazes, não são suficientes para reduzir significativamente todos os sintomas, além de causarem muitas reações adversas. Assim, novas opções devem ser investigadas objetivando a melhora da eficácia. Neste contexto, o KarXT (xanomelina-tróspio), tem sido estudado com esse propósito. Este artigo, tem como objetivo uma revisão sistemática sobre o KarXT, analisando mecanismo, eficácia e segurança, usando estudos do banco de dados PUBMED de 2020 a 2025. Os resultados mostram que o KarXT reduz os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia com melhor aceitação pelo paciente sem os efeitos colaterais comuns dos antipsicóticos tradicionais. Seu mecanismo está associado aos receptores muscarínicos M1 e M4. Contudo, sua eficácia e segurança a longo prazo ainda precisam ser confirmadas para que represente uma promissora terapêutica para esquizofrenia.

INTRODUÇÃO

Esquizofrenia é um transtorno psicológico crônico e grave caracterizado por alterações cognitivas, emocionais e comportamentais que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas da esquizofrenia são geralmente classificados em três categorias: positiva, negativa e cognitiva. Os sintomas positivos incluem ansiedade e delírios,



enquanto os sintomas negativos incluem sofrimento emocional, anedonia e diminuição da motivação. Os sintomas cognitivos incluem deficiências na memória de trabalho, atenção e processamento de informações, que afetam diretamente a função do paciente (Kaul et al., 2024).

Os antipsicóticos disponíveis atualmente são eficazes na redução dos sintomas positivos da esquizofrenia, com o mecanismo primário de ação sendo a inibição dos receptores de dopamina D2. Os antipsicóticos atípicos, uma geração mais nova desses medicamentos, mostraram eficácia moderada na melhora dos sintomas negativos e cognitivos. No entanto, estudos em larga escala não confirmaram consistentemente esses efeitos, e muitos pacientes permanecem significativamente prejudicados (Kidambi, Elsayed, El-Mallakh, 2023).

Dadas essas limitações, a pesquisa sobre novos alvos terapêuticos é necessária. As evidências sugerem que o sistema muscarínico também está envolvido na fisiopatologia da esquizofrenia. Uma abordagem promissora tem sido o desenvolvimento de medicamentos que atuam nesse sistema. A xanomelina, um agonista seletivo dos receptores muscarínicos M1 e M4, é um candidato promissor, pois não afeta diretamente os receptores de dopamina. Estudos iniciais em pacientes com Alzheimer, bem como um pequeno estudo exploratório em pacientes com epilepsia, mostraram que a xanomelina pode reduzir os sintomas psicológicos de forma mais eficaz do que um placebo (Brannan et al., 2021). Essas descobertas sugerem que a modulação do sistema nervoso central pode ser uma estratégia terapêutica inovadora para o tratamento da esquizofrenia, justificando pesquisas clínicas adicionais (Sauder, 2022).

Dado que os medicamentos atuais para tratamento da esquizofrenia apresentam limitações em termos de eficácia na redução de sintomas positivos, negativos e cognitivos, bem como reações adversas, há necessidade de novos medicamentos que possam superar essas limitações. Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão sistemática de estudos sobre um novo medicamento para tratamento da esquizofrenia, o KarXT, que é uma combinação de Xanomelina e Tróspio. O KarXT surge como uma abordagem inovadora com potencial para tratar sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, tornando-se uma alternativa promissora no manejo da doença (Sauder, 2022). Neste artigo, serão explorados seu mecanismo de ação, eficácia, desafios e possíveis limitações para seu uso clínico.



METODOLOGIA

Foram analisados estudos na biblioteca virtual PUBMED, utilizando os descritores MeSH: “*xanomeline-trospium* or KarXT” e “*schizophrenia*”. A pesquisa incluiu artigos completos publicados nos últimos cinco anos (2020-2025).

Foram excluídos estudos que não abordavam diretamente o tema ou que não estavam disponíveis para acesso gratuito. Inicialmente, foram identificados 58 artigos sobre “*xanomeline-trospium* or KarXT” e 30.216 sobre “*schizophrenia*”. Após a triagem dos resumos, 14 artigos foram selecionados para compor a análise deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo com várias causas que envolve vários sistemas neurotransmissores, incluindo dopamina, serotonina (5-HT) e acetilcolina. Tradicionalmente, os sintomas positivos da esquizofrenia estão associados à hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica, enquanto os sintomas negativos e os comprometimentos cognitivos estão associados à hipoatividade dopaminérgica na via mesocortical (Singh, 2022). No entanto, as evidências sugerem que os sintomas negativos podem ser causados por alterações nas redes neurais corticoestriatais e frontocorticotemporais, levando à baixa responsividade às terapias medicamentosas atuais (Kaul et al., 2024).

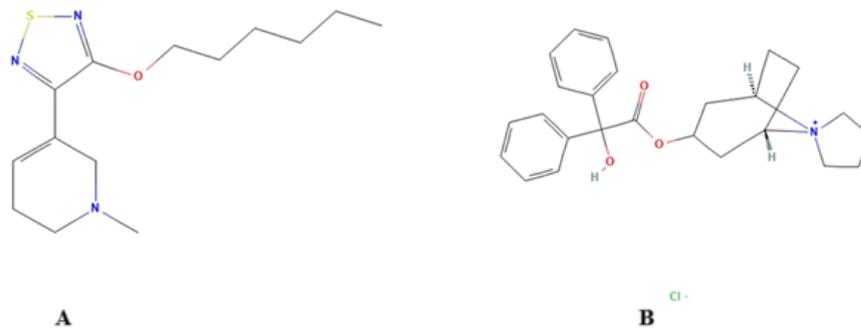
O tratamento convencional para esquizofrenia depende de antipsicóticos de primeira e segunda geração que diferem em sua afinidade pelo receptor D2/5-HT2A. Os antipsicóticos de primeira geração têm altos níveis de D2/5-HT2A, que tem sido associado a efeitos adversos, sintomas endócrinológicos e comprometimento metabólico. Os antipsicóticos de segunda geração, como olanzapina e clozapina, reduzem os efeitos extrapiramidais, mas estão fortemente associados ao ganho de peso e à síndrome metabólica (Smith et al., 2025).

Dadas as limitações das terapias atuais, há uma necessidade urgente de novos antipsicóticos com mecanismos de ação e perfis de segurança melhorados. Neste contexto, o cloreto de xanomelina-tróspio (KarXT) surge como uma abordagem inovadora, atuando como um



agonista seletivo dos receptores muscarínicos M1 e M4, sem interação direta com receptores dopaminérgicos ou serotoninérgicos (Kaul et al., 2024). A xanomelina (figura 1) tem uma afinidade maior pelo receptor M4 em comparação com o receptor M1 ($K_i = 20,0 \text{ nM}$ vs. $K_i = 79,4 \text{ nM}$), e quando combinada com o cloreto de tróspio (figura 1), efeitos periféricos adversos, como sintomas gastrointestinais, são previstos (Smith et al., 2025).

Figura 1: Estrutura química da Xanomelina (A) e Cloreto de Tróspio (B).



Fonte: PubChem

Os ensaios clínicos EMERGENT-1 (Fase 2) e EMERGENT-2 (Fase 3) mostraram que o KarXT melhorou significativamente os sintomas positivos e negativos em comparação ao placebo, sem os efeitos negativos associados aos antipsicóticos convencionais, como ganho de peso, hiperprolactinemia e sintomas extrapiramidais. No estudo EMERGENT-3, também da Fase 3, o KarXT apresentou um perfil de segurança favorável, com incidência de menos de 1% para efeitos extrapiramidais adversos, discinesia e acatisia, confirmando seu potencial como uma alternativa terapêutica promissora (Sutera, 2024).

Uma análise das pontuações da *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) revelou que o KarXT teve maiores taxas de resposta do que o placebo em vários níveis de melhora dos sintomas, com diferenças estatisticamente significativas mesmo na segunda semana de tratamento. Além disso, a análise do modelo de cinco fatores de Marder revelou que a



medicação melhorou os sintomas em todas as dimensões, incluindo sintomas positivos e negativos, pensamento desorganizado, hostilidade incontrolável e ansiedade/depressão, destacando seu amplo potencial terapêutico (Weiden et al., 2022).

Embora esses achados sejam promissores, algumas limitações devem ser consideradas, como a curta duração do estudo (5 semanas) e a falta de um comparador ativo contra antipsicóticos estabelecidos. Além disso, os efeitos de longo prazo e a segurança do KarXT devem ser validados em estudos de fase 3. Se esses estudos confirmarem os benefícios observados, o KarXT pode representar uma nova classe de antipsicóticos, oferecendo uma alternativa aos tratamentos baseados em antagonistas dopaminérgicos e potencialmente mitigando efeitos adversos comuns, como a doença de Parkinson e a demência de início tardio (Weiden, et al 2022).

O *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) conduziu uma análise de custo-efetividade comparando KarXT a antipsicóticos de segunda geração amplamente utilizados, como olanzapina, risperidona e aripiprazol. Uma meta-análise de rede não encontrou diferenças significativas na eficácia global entre KarXT e os padrões de tratamento atuais. No entanto, mostrou um perfil metabólico mais favorável, com menos ganho de peso em comparação com olanzapina e risperidona (Sutera, 2024). O impacto na adesão ao tratamento, embora promissor, ainda requer investigações de longo prazo, pois as taxas de descontinuação do KarXT nos cenários agudos foram semelhantes ou superiores às dos medicamentos comparadores.

Em termos de farmacocinética, a xanomelina tem uma meia-vida de 5 horas, enquanto o tróspio tem uma meia-vida de 6 horas. O KarXT é administrado oralmente duas vezes ao dia em doses que variam de 50/20 mg a 125/30 mg, com dosagem progressiva (Smith et al., 2025). No entanto, deve ser administrado em jejum, pois ingeri-lo com alimentos reduz significativamente as concentrações plasmáticas de tróspio, potencialmente impactando sua eficácia terapêutica (Kaul et al., 2024).

Apesar dos seus benefícios, o KarXT tem várias contraindicações, como retenção urinária, doença hepática Child-Pugh classe B e C, retenção gástrica e hipersensibilidade à xanomelina ou tróspio. Além disso, não é recomendado para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFGe < 60 mL/min). Além disso, estudos indicam que a xanomelina é metabolizada pelo



CYP2D6, resultando em respostas variadas ao medicamento dependendo do genótipo do paciente. (Smith et al., 2025).

Embora análises preliminares sugiram que o KarXT pode ser uma opção de tratamento inovadora para a esquizofrenia, estudos de longo prazo são necessários para avaliar sua segurança e eficácia. A capacidade de tratar sintomas negativos e cognitivos, prevenir discinesia tardia e ter efeitos metabólicos positivos pode impactar significativamente sua posição no arsenal terapêutico para da esquizofrenia (Sutera, 2024).

Na esquizofrenia, há um subgrupo de pacientes conhecido como MRDS (*Muscarinic Receptor Deficit Schizophrenia*) que apresentam falta de receptores muscarínicos devido a fatores ambientais e não genéticos. Pesquisas indicam uma diminuição nos receptores M1 e M4 em várias regiões do sistema nervoso central, como córtex, hipocampo e estriado. Xanomelina-Tróspio (KarXT) surge como um medicamento promissor para o tratamento desse subgrupo (Dean B, 2020). A estimulação do receptor muscarínico leva à liberação de acetilcolina no nível interneuronal, resultando em redução da transmissão dopaminérgica. KarXT reduz a transmissão e liberação de dopamina sem bloquear diretamente os receptores pós-sinápticos (Correll CU, 2022).

Além do impacto na homeostase dopaminérgica, o medicamento pode contribuir para a melhora dos déficits na plasticidade sináptica do córtex auditivo e visual, resultando na redução dos sintomas positivos da esquizofrenia. O agonismo dos receptores muscarínicos promovido pelo medicamento também modula a aquisição e consolidação das funções de memória, beneficiando os sintomas cognitivos da doença (Dean B, 2023).

Durante um ensaio clínico, os pacientes foram avaliados usando a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), que avalia os sintomas da esquizofrenia. Após quatro semanas de tratamento com KarXT, houve uma melhora significativa nos sintomas positivos e negativos, bem como uma forte melhora nas medidas de linguagem e memória de curto prazo (Dean B, 2020).

Estudos indicam que o KarXT foi bem tolerado por pacientes com esquizofrenia, incluindo aqueles em episódios de psicose aguda, apresentando melhora a partir da segunda semana de



tratamento. No entanto, apesar do seu potencial terapêutico ao atuar nos receptores muscarínicos M1/M4 pré-sinápticos, sua eficácia a longo prazo ainda não está completamente estabelecida. Além disso, há preocupações em relação aos efeitos adversos associados ao seu uso, especialmente gastrointestinais e cardiovasculares, que exigem estudos mais aprofundados antes de uma adoção clínica mais ampla (McKenna, 2024).

CONCLUSÕES

O KarXT reduz os sintomas positivos e negativos sem interagir diretamente com os receptores de dopamina. A estimulação dos receptores muscarínicos M1 e M4 pelo KarXT mostra potencial terapêutico para esquizofrenia. Estudos clínicos mostram uma melhora significativa nos sintomas da doença com um perfil de segurança favorável, com o KarXT superando os placebos e fornecendo benefícios metabólicos em comparação aos antipsicóticos convencionais. O medicamento é bem tolerado, com baixa incidência de efeitos extrapiramidais adversos. No entanto, os dados disponíveis não podem ser usados para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo.

Estudos adicionais são necessários para confirmar a aplicabilidade clínica e o impacto na adesão ao tratamento. O cloreto de xanomelina-tróspio pode representar uma alternativa terapêutica promissora, justificando a continuação de estudos de longo prazo sobre sua eficácia e segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Neurotransmissores; Farmacoterapia; Agonistas muscarínicos; Antipsicóticos atípicos; Ensaios clínicos.



REFERÊNCIAS

Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):717-726. doi: 10.1056/NEJMoa2017015. PMID: 33626254; PMCID: PMC7610870.

CORRELL C, U.; ABI-DARGHAM A.; HOWES O. Emerging Treatments in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2022 Feb 15;83(1):SU21024IP1. doi: 10.4088/JCP.SU21024IP1. PMID: 35172048.

CORRELL C. U.; ANGELOV A, S.; MILLER A, C.; WEIDEN P, J.; BRANNAN S, K. Safety and tolerability of KarXT (xanomeline-trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb).* 2022 Dec 3;8(1):109. doi: 10.1038/s41537-022-00320-1. PMID: 36463237; PMCID: PMC9719488.

DEAN B.; BAKKER G.; UEDA H, R.; TOBIN A, B.; BROWN A.; KANAAN R, A, A.;. A growing understanding of the role of muscarinic receptors in the molecular pathology and treatment of schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2023 Feb 22;17:1124333. doi: 10.3389/fncel.2023.1124333. PMID: 36909280; PMCID: PMC9992992.

DEAN B.; SCARR E. Muscarinic M1 and M4 receptors: Hypothesis driven drug development for schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2020 Jun;288:112989. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112989. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32315882.

Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, Miller AC, Paul SM, Brannan SK. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet.* 2024 Jan 13;403(10422):160-170. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02190-6. Epub 2023 Dec 14. Erratum in: *Lancet.* 2024 Jun 1;403(10442):2380. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01041-9. PMID: 38104575.

Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, Miller AC, Paul SM, Brannan SK. Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2024 Aug 1;81(8):749-756. doi:



10.1001/jamapsychiatry.2024.0785. Erratum in: JAMA Psychiatry. 2024 Aug 1;81(8):846. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2002. PMID: 38691387; PMCID: PMC11063924.

Kidambi N, Elsayed OH, El-Mallakh RS. Xanomeline-Tropium and Muscarinic Involvement in Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 May 10;19:1145-1151. doi: 10.2147/NDT.S406371. PMID: 37193547; PMCID: PMC10183173.

MCKENNA A.; TICE J, A.; WHITTINGTON M, D.; WRIGHT A, C.; RICHARDSON M.; RAYMOND F, R.; PEARSON S, D.; RIND D, M.; AGBOOLA F. KarXT for schizophrenia-effectiveness and value: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 Jun;30(6):624-628. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.6.624. PMID: 38824622; PMCID: PMC11144989.

SAUDER C.; ALLEN L,A.; BAKER E.; MILLER A, C.; PAUL S, M.; BRANNAN S, K. Effectiveness of KarXT (xanomeline-tropium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Transl Psychiatry*. 2022 Nov 21;12(1):491. doi: 10.1038/s41398-022-02254-9. PMID: 36414626; PMCID: PMC9681874

Singh A. Xanomeline and Tropium: A Potential Fixed Drug Combination (FDC) for Schizophrenia-A Brief Review of Current Data. *Innov Clin Neurosci*. 2022 Oct-Dec;19(10-12):43-47. PMID: 36591549; PMCID: PMC9776782.

Smith CM, Augustine MS, Dorrough J, Szabo ST, Shadaram S, Hoffman EOG, Muzyk A. Xanomeline-tropium (Cobenfy™) for Schizophrenia: A Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2025 Feb 28;23(1):2-14. doi: 10.9758/cpn.24.1253. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39820108; PMCID: PMC11747732.

Sutera N. Xanomeline-Tropium in schizophrenia: A detailed review and comparison with the Institute for Clinical and Economic Review's analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024 Jun;30(6):629-632. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.6.629. PMID: 38824628; PMCID: PMC11144999.



Weiden PJ, Breier A, Kavanagh S, Miller AC, Brannan SK, Paul SM. Antipsychotic Efficacy of KarXT (Xanomeline-Trospium): Post Hoc Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale Categorical Response Rates, Time Course of Response, and Symptom Domains of Response in a Phase 2 Study. *J Clin Psychiatry*. 2022 May 11;83(3):21m14316. doi: 10.4088/JCP.21m14316. PMID: 35552528.