

# O KarXT na cognição de pacientes com esquizofrenia em relação a risperidona: revisão de escopo

*KarXT on cognition in patients with schizophrenia compared to risperidone: a scoping review*

*El KarXT en la cognición de pacientes con esquizofrenia en comparación con la risperidona: una revisión de alcance*

Helena Rodrigues Priori<sup>1</sup>, Julia Barbosa de Araujo Fava<sup>2</sup>,  
Julia Farias Amancio<sup>3</sup>, Mariana Clarindo Albuquerque Bandim<sup>4</sup>,  
Rudá Leite Marques de Sa Souza<sup>5</sup>, Karolyna de Oliveira Ramos<sup>6</sup>,  
Hugo Rafael Souza e Silva<sup>7</sup>

1. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-9232-9622>
2. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-9476-1818>
3. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-0679-6023>
4. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-2947-6834>
5. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-0545-9770>
6. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7787-3742>
7. Enfermeiro, Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica. Professor Universitário da Faculdade de Ciências da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

## Resumo

**Introdução.** A esquizofrenia é uma condição crônica que impacta a cognição e a qualidade de vida. Embora a Risperidona seja amplamente utilizada, sua eficácia nos déficits cognitivos é limitada. O KarXT, recentemente aprovado, apresenta-se como uma alternativa promissora, com foco na melhora cognitiva e menor incidência de efeitos adversos. Este estudo compara ambos os medicamentos quanto à eficácia e benefícios clínicos. **Objetivos.** Avaliar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do KarXT no tratamento da esquizofrenia, comparando-o com os antipsicóticos convencionais. **Método.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, buscando artigos que investigassem o KarXT no tratamento da esquizofrenia. Os resultados foram analisados e sintetizados para fornecer uma visão geral do estado atual da pesquisa. **Resultados.** Os estudos analisados demonstraram que o KarXT é eficaz na redução dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, além de melhorar as funções cognitivas. O medicamento apresentou um perfil de segurança favorável, com poucos efeitos adversos graves. **Conclusão.** O KarXT representa uma nova opção terapêutica promissora para o tratamento da esquizofrenia. Seu mecanismo de ação inovador e sua eficácia em múltiplos domínios sintomáticos sugerem que ele pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar e expandir os resultados obtidos até o momento.

**Unitermos.** Esquizofrenia; KarXT; xanomeline; trospium; antipsicóticos; revisão sistemática

## Abstract

**Introduction.** Schizophrenia is a chronic condition that affects cognition and quality of life. Although Risperidone is widely used, its effectiveness in treating cognitive deficits is limited. KarXT, recently approved, emerges as a promising alternative, with a focus on cognitive improvement and a lower incidence of adverse effects. This study compares both medications

in terms of efficacy and clinical benefits. **Objectives.** To evaluate the available evidence on the efficacy and safety of KarXT in the treatment of schizophrenia, comparing it with conventional antipsychotics. **Method.** A systematic literature review was conducted, searching for articles that investigated KarXT in the treatment of schizophrenia. The results were analyzed and synthesized to provide an overview of the current state of research. **Results.** The analyzed studies demonstrated that KarXT is effective in reducing both positive and negative symptoms of schizophrenia, in addition to improving cognitive functions. The drug showed a favorable safety profile, with few serious adverse effects. **Conclusion.** KarXT represents a promising new therapeutic option for the treatment of schizophrenia. Its innovative mechanism of action and efficacy across multiple symptomatic domains suggest that it could significantly improve patients' quality of life. However, further research is needed to confirm and expand the findings obtained so far.

**Keywords.** Schizophrenia; KarXT; xanomeline; trospium; antipsychotics; systematic review

---

## Resumen

**Introducción.** La esquizofrenia es una condición crónica que afecta la cognición y la calidad de vida. Aunque la Risperidona se utiliza ampliamente, su eficacia frente a los déficits cognitivos es limitada. El KarXT, recientemente aprobado, se presenta como una alternativa prometedora, con énfasis en la mejora cognitiva y una menor incidencia de efectos adversos. Este estudio compara ambos medicamentos en cuanto a eficacia y beneficios clínicos.

**Objetivos.** Evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de KarXT en el tratamiento de la esquizofrenia, comparándolo con los antipsicóticos convencionales. **Método.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, buscando artículos que investigaran el KarXT en el tratamiento de la esquizofrenia. Los resultados se analizaron y sintetizaron para proporcionar una visión general del estado actual de la investigación. **Resultados.** Los estudios analizados demostraron que el KarXT es eficaz para reducir los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, además de mejorar las funciones cognitivas. El medicamento presentó un perfil de seguridad favorable, con pocos efectos adversos graves. **Conclusión.** El KarXT representa una nueva y prometedora opción terapéutica para el tratamiento de la esquizofrenia. Su innovador mecanismo de acción y su eficacia en múltiples dominios sintomáticos sugieren que podría mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar y ampliar los resultados obtenidos hasta el momento.

**Palabras clave.** Esquizofrenia; KarXT; xanomelina; trospio; antipsicóticos; revisión sistemática

---

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/07/20224

Aceito em: 21/09/2025

Endereço de correspondência: Hugo RS Silva. R. Antonio de Castro 133, Apto 302. Recife-PE, Brasil. CEP 52070-080. Email: [hugo.silva@upe.br](mailto:hugo.silva@upe.br)

---

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma síndrome crônica e complexa, cuja origem envolve uma combinação de fatores genéticos, neurobiológicos e psicossociais<sup>1</sup>, sendo considerada uma das doenças psiquiátricas mais desafiadoras pela Organização Mundial de Saúde<sup>1,2</sup>. Estima-se que a doença afete cerca de 23 milhões de pessoas no mundo, com aproximadamente 2 milhões no Brasil. A prevalência global da doença é estimada

em torno de 1%, com uma taxa de incidência que varia entre 1 e 7 novos casos a cada 10.000 habitantes por ano, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados<sup>2</sup>.

As manifestações mais comuns da esquizofrenia incluem delírios, alucinações, transtornos do pensamento e da fala, além de déficits cognitivos e diminuição do afeto<sup>1</sup>. Esses sintomas afetam significativamente a capacidade de interação social dos pacientes, o que pode resultar em um grande prejuízo à qualidade de vida. A esquizofrenia é frequentemente dividida em sintomas positivos, que incluem os delírios e alucinações, e sintomas negativos, que englobam a apatia, a redução da capacidade de expressão emocional e o déficit cognitivo<sup>1</sup>. O tratamento da doença, que envolve o uso de antipsicóticos, visa controlar esses sintomas, especialmente os positivos, embora os efeitos sobre os sintomas negativos, particularmente os déficits cognitivos, ainda sejam questionáveis<sup>2</sup>.

Existem diferentes classes de antipsicóticos, sendo os de primeira geração e os de segunda geração os mais comuns. A principal diferença entre essas classes está nos efeitos colaterais e na eficácia<sup>1</sup>. Enquanto os antipsicóticos de segunda geração apresentam uma menor incidência de efeitos extrapiramidais, os de primeira geração tendem a ser menos eficazes, especialmente no controle dos sintomas negativos<sup>1</sup>. Embora os antipsicóticos sejam eficazes no tratamento dos sintomas positivos, os déficits cognitivos persistem, o que ressalta a necessidade de abordagens

terapêuticas que se concentrem também na melhoria das funções cognitivas dos pacientes<sup>3</sup>.

É nesse contexto que surge um foco crescente em tratamentos voltados para a melhora cognitiva na esquizofrenia. Estudos recentes tentam identificar os déficits cognitivos específicos da doença, suas relações com disfunções cerebrais e circuitos neuronais, para que intervenções mais eficazes possam ser desenvolvidas<sup>3</sup>. A Risperidona, um dos antipsicóticos mais utilizados, tem sido um medicamento de referência para o tratamento da esquizofrenia, devido à sua eficácia tanto nos sintomas positivos quanto negativos. A Risperidona atua bloqueando os receptores D2 e 5-HT<sub>2</sub>, além de se ligar a outros receptores, como os  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e H<sub>1</sub><sup>4</sup>. No entanto, embora seja eficaz, a Risperidona apresenta algumas limitações, como o risco de síndrome neuroléptica maligna e a falta de uma abordagem focada na melhora cognitiva dos pacientes<sup>5</sup>.

Neste cenário, o medicamento KarXT, que combina Xanomelina com o antagonista do receptor muscarínico periférico cloreto de Tróspio, tem ganhado destaque. A Xanomelina, agonista seletivo dos receptores colinérgicos M<sub>1</sub> e M<sub>4</sub>, não atua diretamente nos receptores de dopamina, mas visa melhorar as funções cognitivas através da modulação colinérgica<sup>6</sup>. O Tróspio, por sua vez, neutraliza os efeitos periféricos da Xanomelina sem interferir diretamente em sua ação<sup>6</sup>. Estudos recentes sugerem que o KarXT pode oferecer vantagens significativas, não só em termos de eficácia e melhora cognitiva, mas também em relação à

redução de efeitos adversos. O medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da esquizofrenia em setembro de 2024, recebendo o nome comercial de Confeby, e está sendo avaliado como uma terapia auxiliar, podendo ser usado em combinação com outros tratamentos para esquizofrenia e também para o tratamento da psicose relacionada ao Alzheimer<sup>7</sup>.

A comparação entre Risperidona e KarXT é, portanto, de grande relevância para o avanço no tratamento da esquizofrenia. A Risperidona, sendo um antipsicótico de segunda geração amplamente utilizado, oferece várias vantagens em termos de eficácia e efeitos colaterais em comparação com outros antipsicóticos<sup>4</sup>. No entanto, suas limitações, principalmente em relação à melhora cognitiva, justificam a busca por alternativas, como o KarXT, que promete uma abordagem mais focada na recuperação das funções cognitivas, com menor risco de efeitos adversos<sup>7</sup>. Este estudo, portanto, tem como objetivo analisar as evidências do KarXT em comparação a risperidona, e suas implicações para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia.

Assim, ao comparar os efeitos terapêuticos de ambos os fármacos, espera-se não apenas contribuir para o aprimoramento das opções de tratamento<sup>7</sup>, mas também oferecer uma perspectiva mais abrangente sobre como os medicamentos podem impactar a saúde física, mental e social dos pacientes com esquizofrenia, visando sempre a manutenção de seu bem-estar e qualidade de vida.

## MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de escopo utilizada para avaliar preliminarmente o potencial e escopo da literatura de pesquisa disponível sobre determinado assunto. Além disso, esse tipo de estudo é indicado como um precursor de uma revisão sistemática. Essa revisão seguiu as diretrizes propostas pelo PRISMA *Extension for scoping reviews* (PRISMA-ScR), o qual consiste em um documento com 27 itens que auxiliaram na elaboração do presente estudo.

Para orientar a questão norteadora da pesquisa, foi preciso fazer a utilização da estratégia PICOT, um acrônimo para *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome, Type of study/Time*, o que norteou a estratégia de busca que fundamentou a coleta de dados. Com base nessa metodologia, foi elaborada a seguinte pergunta: Há impacto advindo da intervenção com KarXT na melhora cognitiva de pacientes com transtorno esquizofrênico em comparação ao tratamento com risperidona?

## Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos publicados entre setembro de 2014 e setembro de 2024 (artigos com até 10 anos de publicação), artigos gratuitos, artigos escritos em inglês ou português, artigos que relacionassem diretamente a utilização de xanomelina e tróspio em casos de esquizofrenia.

## **Crêterios de Exclusão**

Os critérios de exclusão previamente definidos foram: artigos que, apesar de apresentarem em sua estrutura, alguns dos descritores, não correspondiam ao objetivo desta revisão.

## **Estratégia de busca**

Para redação da estratégia de busca, procedeu-se a verificação dos termos de busca nos *MESH terms*, em seguida foram selecionados os seguintes *Mesh terms*: schizophrenia, risperidone, cognition, para o KarXT: foi considerado o termo "xanomeline-trospium".

Em seguida, dois revisores independentes realizaram a busca preliminar, em setembro de 2024, através da utilização da estratégia definida, nas seguintes bases de dados: *MEDLINE/PubMed*, EMBASE, SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram escolhidas essas bases de dados, uma vez que são referências para a realização de pesquisas na área da saúde e possuem uma ampla literatura sobre os temas relacionados a essa área do conhecimento.

### *PubMed*

Utilizando-se a estratégia (("Schizophrenia"[Mesh]) AND "Risperidone"[Mesh]) AND "Cognition"[Mesh] AND "KarXT" OR "Xanomeline trospium". Foram encontrados, inicialmente, 18 artigos. No entanto, com a aplicação dos

filtros baseados no idioma, os quais foram definidos como inglês e português, e na data de publicação dos artigos, em que foram selecionados aqueles em que a publicação ocorreu nos últimos 10 anos, ou seja, no período de setembro de 2014 até setembro de 2024, se adequaram à pesquisa 18 artigos. Em uma segunda filtragem, a qual foi realizada com a aplicação do filtro "apenas artigos gratuitos" foram selecionados apenas 13 artigos.

### *EMBASE*

Utilizando-se a estratégia de busca: ('schizophrenia'/exp AND 'risperidone'/exp AND 'cognition'/exp AND 'karxt' OR 'xanomeline trospium'). Foram encontrados, inicialmente, 31 artigos. Entretanto, não foram encontrados filtros na plataforma, logo a seleção dos artigos foi feita de forma manual. Então, foram selecionados artigos com o idioma definidos (inglês e português), artigos em que a publicação ocorreu nos últimos 10 anos, ou seja, no período de setembro de 2014 até setembro de 2024, e selecionados apenas artigos gratuitos, no final foram selecionados 22 artigos.

### *SCIELO*

Utilizando-se a estratégia de busca ("Schizophrenia" AND "Risperidone" AND "Cognition" AND "KarXT"). Foi encontrado, inicialmente, um artigo. No entanto, com a aplicação dos filtros baseados no idioma, os quais foram definidos como inglês e português, e na data de publicação



do artigo, que precisa ter ocorrido nos últimos 10 anos, ou seja, no período de setembro de 2014 até setembro de 2024, somada a aplicação do filtro "apenas artigos gratuitos", foi selecionado um artigo.

### *BVS*

Utilizando-se a estratégia de busca (("Schizophrenia"[Mesh]) AND "Risperidone"[Mesh]) AND "Cognition"[Mesh] AND "KarXT" OR "Xanomeline trospium", nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores usados para a pesquisa.

### *LILACS*

Utilizando-se a estratégia de busca (("Schizophrenia"[Mesh]) AND "Risperidone"[Mesh]) AND "Cognition"[Mesh] AND "KarXT" OR "Xanomeline trospium", não foi encontrado nenhum artigo com base nos descritores usados para pesquisa.

## **Procedimentos de seleção**

Após a seleção dos artigos nas bases de dados descritas anteriormente, dois revisores independentes fizeram uma triagem dos 36 artigos selecionados. Nessa fase foram excluídos 12 artigos que haviam sido selecionados repetidamente, restando apenas 24 artigos a serem analisados.

Além disso, foram excluídos aqueles artigos que, apesar de apresentarem alguns dos descritores em sua estrutura,

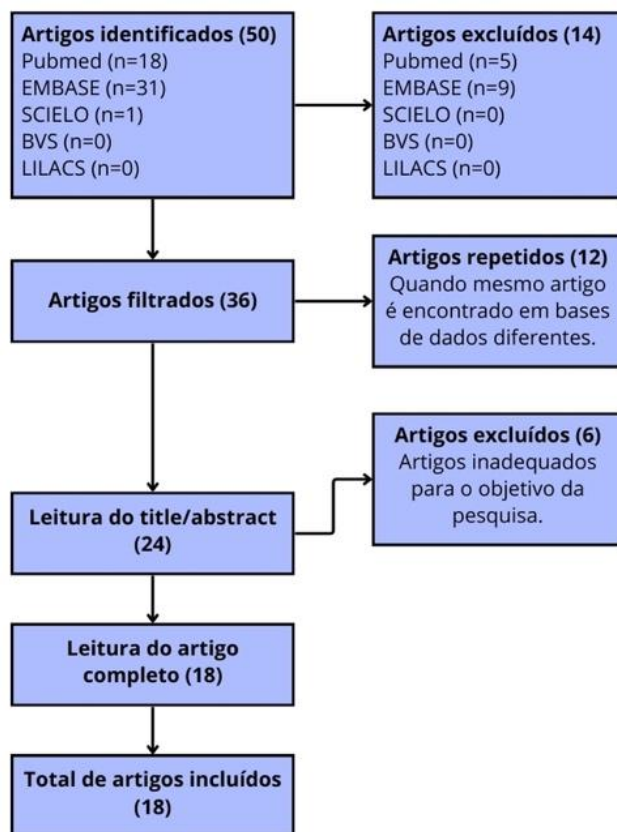
não eram adequados para o objetivo dessa pesquisa. Para tanto, os dois revisores leram o título e o resumo de cada artigo, com o objetivo de identificar aqueles que divergiam completamente dos critérios de inclusão que foram estabelecidos. Após a leitura do título e do resumo, foi preciso ler a introdução e os resultados e discussões de cada artigo inteiramente para uma melhor identificação daqueles que se adequaram ao propósito deste estudo. Com isso, foram excluídos cinco artigos após a leitura. Dessa forma, restaram apenas 18 artigos que não se enquadram no critério de exclusão. Dessa maneira, esses foram utilizados como base para a análise do presente artigo, conforme mostra a Figura 1.

### **Procedimentos para a extração dos dados**

Por fim, após a fase de seleção de artigos, três revisores independentes realizaram a fase de extração dos dados. Nessa fase, os revisores utilizaram um arquivo no formato de tabela, criado do software gratuito Planilhas Google, por meio do acesso institucional @upe.br, no site <https://docs.google.com/spreadsheets/>, para a extração.

Nessa tabela, constavam os seguintes dados dos artigos selecionados: título do artigo, nome dos autores e ano de publicação, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

Figura 1. Fluxograma indicando a seleção dos artigos que foram incluídos e excluídos.



## Avaliação do Nível de Evidência

Para avaliar o Nível de Evidência dos estudos incluídos no presente estudo, foi implementado a metodologia dita no método *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (Quadro 1). Tal abordagem serve para classificar os estudos encontrados na literatura em níveis de evidência que variam nos seguintes valores 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5, em que 1a indica estudos com boa qualidade de evidências, enquanto o nível 5 representa aquelas opiniões ausentes de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas<sup>8</sup>.

Quadro 1. Nível de Evidência por tipo de Estudo - *Oxford Centre for evidence-based Medicine*.

Grau	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.	Revisão sistemática (com homogeneidade) com trabalhos diagnósticos nível 1 critério de estudos nível 1B, em centros clínicos diversos.
	1B	Ensaios clínicos controlados e randomizados com intervalo de confiança estreitos	Coorte validada com bom padrão de referência diagnóstica testada em um único centro.
	1C	Resultado terapêutico do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas a 100%.
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível >2.
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Estudo clínico randomizado de Menor Qualidade)	Coorte exploratória com padrão bom de referência de critérios diagnósticos derivados ou validados de amostras ou bancos de dados.
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ) e/ou Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (c/ homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de diagnóstico de nível > 3B.
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma que fica pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência baixo ou não independente.
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

## Métodos estatísticos e análise de comparação

Na presente revisão de escopo não foi feita uma análise primária dos dados estatísticos, de forma que eles foram extraídos dos estudos e analisados de forma narrativa para fins comparativos.

Os dados abordados e analisados foram extraídos majoritariamente de estudos clínicos como o EMERGENT-1, EMERGENT-2 e EMERGENT-3, os quais utilizaram a escala

PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e a CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) como medidas de desfecho primário. Assim, foram considerados os dados de mudança média de escores PANSS E CGI-S entre grupos (ex: KarXT vs placebo) e medidas estatísticas associadas, como:

- *Least Squares Mean Difference* (LSMD), que representa a diferença ajustada entre grupos, com base em modelos lineares generalizados;
- p-valor, usado para indicar a significância estatística dessas diferenças (com  $p < 0,05$  sendo considerado significativo);
- Intervalo de confiança de 95% (IC 95%), para indicar a precisão das estimativas;
- Cohen's d, que expressa o tamanho do efeito observado entre os grupos, sendo utilizado para avaliar a relevância clínica das diferenças.

Vale ressaltar, que a análise comparativa entre KarXT e risperidona foi conduzida de maneira narrativa, com base nos resultados estatísticos extraídos dos estudos primários. Como não foram encontrados ensaios clínicos que comparassem diretamente KarXT e risperidona, a comparação foi feita de forma indireta, com base nos dados disponíveis em estudos separados.

## RESULTADOS

A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na seção de metodologia, 18 artigos foram incluídos à revisão, assim como descrito no Quadro 2.

Os artigos foram analisados e classificados de acordo com o seu objetivo/foco de estudo, o Quadro 3, informa os principais focos de estudo, quantos artigos tem cada tópico e quais são os números desses artigos, de acordo com a numeração no Quadro 2.

O KarXT demonstrou maior taxa de resposta em pacientes com esquizofrenia, atingindo significância estatística já na segunda semana para melhorias  $\geq 20\%$  ( $P=0,0001$ ). A eficácia do KarXT também foi observada na performance cognitiva, especialmente em pacientes com comprometimento cognitivo inicial, com melhora significativa comparada ao placebo ( $d=0,50$ ;  $p=0,03$ ). Efeitos adversos associados ao KarXT, como náuseas (16,9%) e constipação (16,9%), foram leves e não resultaram em abandono do estudo. Nenhuma alteração significativa foi encontrada no grupo placebo para essas condições.

Os ensaios clínicos EMERGENT-1, EMERGENT-2 e EMERGENT-3 avaliaram o KarXT como uma nova intervenção para o tratamento da esquizofrenia, com ênfase em sintomas psicóticos, sintomas negativos e déficits cognitivos. Esses estudos apresentaram uma abordagem metodológica rigorosa e resultados consistentes que sustentam o potencial terapêutico do KarXT.

Quadro 2. Títulos dos artigos selecionados enumerados e seus respectivos níveis de evidência.

Autor / Ano	Título	Nível de Evidência
Yohn <i>et al.</i> 2023 <sup>9</sup>	Understanding the Role of M1 and M4 Muscarinic Receptors in Cognitive Circuits: Implications for Cognitive Improvement	2A
Komatsu <i>et al.</i> 2024 <sup>10</sup>	Advancements in Non-Dopaminergic Treatments for Schizophrenia: A Systematic Review of Pipeline Development	2A
Weiden <i>et al.</i> 2022 <sup>11</sup>	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	1B
Tsapakis <i>et al.</i> 2023 <sup>12</sup>	Novel Compounds in the Treatment of Schizophrenia—A Selective Review	2B
Kaul <i>et al.</i> 2023 <sup>13</sup>	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	1B
Kaul <i>et al.</i> 2024 <sup>14</sup>	Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial	1B
Watson <i>et al.</i> 2022 <sup>15</sup>	Evaluating Karxt (Xanomeline–Trospium) As A Treatment For Psychosis Associated With Alzheimer’s Disease Dementia: Design Of The Phase 3, Adept-1, Relapse Prevention Study	2A
Miller <i>et al.</i> 2016 <sup>16</sup>	M177. Xanomeline Plus Trospium: A Novel Strategy to Enhance Pro-Muscarinic Efficacy and Mitigate Peripheral Side Effects	2A
Vasiliu <i>et al.</i> 2024 <sup>17</sup>	The New Horizon of Antipsychotics beyond the Classic Dopaminergic Hypothesis—The Case of the Xanomeline–Trospium Combination: A Systematic Review	2A
Vita <i>et al.</i> 2024 <sup>18</sup>	Pharmacological Treatment of Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia: State of the Art and Future Perspectives	1B
Pahwa <i>et al.</i> 2021 <sup>19</sup>	New Antipsychotic Medications in the Last Decade	2A
Sauder <i>et al.</i> 2022 <sup>20</sup>	Effectiveness of KarXT (xanomeline-trospium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study	1B
Correll <i>et al.</i> 2022 <sup>21</sup>	Safety and tolerability of KarXT (xanomeline–trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia	1B
Correll <i>et al.</i> 2023 <sup>22</sup>	Safety and efficacy of KarXT (Xanomeline Trospium) in Schizophrenia in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EMERGENT-2 Trial	1B
Sutera <i>et al.</i> 2024 <sup>23</sup>	Xanomeline-Trospium in schizophrenia: A detailed review and comparison with the Institute for Clinical and Economic Review’s analysis	
Kidambi <i>et al.</i> 2023 <sup>24</sup>	Xanomeline-Trospium and Muscarinic Involvement in Schizophrenia	2A
Spoelstra <i>et al.</i> 2023 <sup>25</sup>	Muscarine 1- en/of 4-receptoragonisten als potentieel nieuwe behandeling voor psychosen	2A
Brannan <i>et al.</i> 2021 <sup>26</sup>	Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia	2A

Quadro 3. Principais focos de estudo e quantidade de artigos por tópico.

Objetivos/ Focos dos estudos	Número de artigos	Quais artigos
1.Ensaio clínico EMERGENT-1	5	11, 17, 18, 20, 21
2.Ensaio clínico EMERGENT-2	4	13, 17, 18, 22
3.Ensaio clínico EMERGENT-3	1	14
4.KarXT como novo tratamento para esquizofrenia	3	23, 24, 26
5.Receptores muscarínicos 1 (M1) e/ou 4 (M4)	2	9, 25
6.Efeitos adversos da xanomelina no trato gastrointestinal	1	16
7.Estudos de diversos medicamentos antipsicóticos	3	10, 12, 19

De forma geral, os ensaios EMERGENT apontam que o KarXT pode preencher lacunas significativas no manejo da esquizofrenia, especialmente em sintomas tradicionalmente desafiadores, como apatia, anedonia e déficits de interação social. Esses ensaios testaram o mecanismo de ação inovador da droga, que envolve a modulação seletiva dos receptores muscarínicos M1 e M4, e reforçaram seu potencial como uma alternativa terapêutica distinta em comparação aos antipsicóticos dopaminérgicos convencionais.

O EMERGENT-1, abordado nos artigos<sup>11,17,18,20,21</sup>, foi um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que utilizou a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) como principal critério de avaliação. Este estudo demonstrou que o KarXT é eficaz no manejo de sintomas positivos e negativos, com uma redução significativa no escore total do PANSS, além de uma tendência favorável na melhora cognitiva. O perfil de segurança do KarXT destacou-se em comparação aos



antipsicóticos tradicionais, uma vez que o medicamento evita os efeitos colaterais dopaminérgicos clássicos, como discinesia tardia e hiperprolactinemia. Embora não tenha havido uma comparação direta com a risperidona, os resultados sugerem que o KarXT pode representar uma opção terapêutica significativa para pacientes que necessitam de melhora cognitiva ou que apresentam baixa tolerância aos antipsicóticos disponíveis.

O EMERGENT-2, explorado nos artigos<sup>13,17,18,22</sup>, foi um ensaio clínico de fase 3 que confirmou e ampliou os achados do EMERGENT-1. Este estudo foi projetado para avaliar a eficácia e a segurança do KarXT em um grupo maior de pacientes com esquizofrenia aguda. Os resultados demonstraram reduções estatisticamente significativas nos escores do PANSS, com uma melhora notável tanto nos sintomas positivos quanto nos negativos e cognitivos. O mecanismo de ação do KarXT, baseado na ativação seletiva dos receptores muscarínicos M1 e M4, permite que ele ofereça benefícios nos domínios cognitivos e emocionais, superando as limitações dos antipsicóticos tradicionais, que frequentemente apresentam impacto limitado nesses aspectos. Além disso, o KarXT manteve um perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves a moderados, como náusea e boca seca, sendo transitórios e bem tolerados pelos pacientes.

O EMERGENT-3, analisado no artigo<sup>14</sup>, concentrou-se em pacientes adultos com esquizofrenia e psicose aguda. Este estudo reforçou os achados dos ensaios anteriores,

demonstrando que o KarXT proporciona uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante nos sintomas psicóticos. Os dados destacaram a consistência da eficácia, segurança e tolerabilidade do KarXT, confirmando seu potencial como uma alternativa viável e inovadora no manejo da esquizofrenia.

Os artigos<sup>15,16,19,20,22</sup> discutem o KarXT como uma abordagem promissora para o tratamento da esquizofrenia, enfatizando sua capacidade de superar desafios atuais, como resistência ao tratamento e efeitos colaterais metabólicos e dopaminérgicos. O KarXT, que combina xanomelina (agonista muscarínico) e trospio (antagonista periférico), apresenta um perfil único que permite abordar múltiplas vias moleculares de forma integrada. Isso inclui não apenas a melhora de sintomas positivos e negativos, mas também um impacto significativo em déficits cognitivos, algo frequentemente negligenciado por antipsicóticos tradicionais.

Os artigos<sup>9,26</sup> investigaram o papel dos receptores muscarínicos M1 e M4 na fisiopatologia das psicoses, pois a xanomelina do KarXT é um agonista parcial desses receptores. Estudos clínicos com o KarXT mostraram melhorias significativas na escala PANSS, o EMERGENT-1 atestou uma redução de -11,6 pontos na escala, enquanto o EMERGENT-2 demonstrou uma redução de -9,2 pontos, ambos com significância estatística de  $p < 0,0001$ . Tais evidências reforçam o potencial da droga como nova abordagem terapêutica.

O artigo<sup>16</sup> estudou os efeitos colaterais da xanomelina no trato gastrointestinal (GI), comparando a administração por via oral e por via transdérmica através de adesivos, assim como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos resultados de eventos gastrointestinais (GI) nos estudos oral e transdérmico.

Via de administração	Grupo de dose	Taxa de sintomas no GI (%)	Taxa de vômito (%)
Oral	Placebo	44,8	9,2
	Xanomelina 150mg/dia	71,4	39,3
	Xanomelina 225mg/dia	89,7	42,5
Transdérmica	Placebo	19,0	4,1
	Adesivo de xanomelina 50cm <sup>2</sup>	15,3	2,0
	Adesivo de xanomelina 75cm <sup>2</sup>	19,6	3,0

Esses resultados indicam que a combinação da xanomelina com o cloreto de tróspio é uma abordagem viável para reduzir os efeitos adversos da xanomelina no GI.

Por fim, os artigos<sup>10,12,19</sup> abordam o desenvolvimento de novos agentes antipsicóticos, incluindo o KarXT, como uma estratégia inovadora para tratar a psicose. Com menor incidência de efeitos colaterais e impacto positivo em sintomas difíceis de tratar, como os cognitivos e negativos, o KarXT é posicionado como uma solução terapêutica que preenche lacunas deixadas pelos tratamentos tradicionais, consolidando seu papel como um avanço significativo na abordagem da esquizofrenia.

## DISCUSSÃO

Levando em consideração os impactos significativos da esquizofrenia no cotidiano e na qualidade de vida dos pacientes, incluindo distorções e alterações no estado cognitivo e distúrbios motores, surge a necessidade de busca por tratamentos que ultrapassem os mecanismos já abordados por antipsicóticos tradicionais, como a risperidona<sup>9</sup>. Dessa forma, a presente revisão visa analisar as evidências disponíveis e as lacunas identificadas no uso do KarXT como opção terapêutica buscando uma melhora cognitiva em comparação com tratamentos medicamentosos tradicionais, como a risperidona.

Diante de tal cenário, verifica-se que o uso de KarXT apresentou eficácia significativa em promover a diminuição do escore da escala PANSS (todos os artigos) em todos os 5 fatores: sintomas positivos, sintomas negativos, pensamento desorganizado, hostilidade descontrolada e ansiedade/depressão, se comparado ao grupo que recebeu o placebo da substância.

Ao ser utilizada de forma isolada, a xanomelina - um agonista preferencial dos receptores muscarínicos M1 e M4 - demonstrou eficácia no tratamento dos sintomas psicóticos e cognitivos em doenças neuropsiquiátricas, como Alzheimer e esquizofrenia, seu uso foi inicialmente limitado pelos efeitos colaterais colinérgicos periféricos<sup>24</sup>. A inclusão do trospium, um antagonista de receptores muscarínicos periféricos que não atravessa a barreira hematoencefálica, no KarXT permitiu mitigar esses efeitos adversos ao bloquear

os receptores muscarínicos periféricos, sem interferir na ação desejada da xanomelina no sistema nervoso central (SNC)<sup>21</sup>.

Sendo assim, a xanomelina atua ativando os receptores muscarínicos M1 e M4, que têm funções relevantes no contexto da esquizofrenia. O receptor M1 está amplamente distribuído no SNC, de forma que sua ativação modula funções cognitivas, como memória, atenção e aprendizado, promovendo a plasticidade sináptica e o fortalecimento das conexões neurais<sup>27</sup>, além de participar também do controle inibitório no córtex pré-frontal. Já tratando-se do receptor M4, ele está associado à regulação da transmissão dopaminérgica e sua ativação modula a liberação de dopamina em uma região crítica para o controle motor<sup>27</sup>. No contexto da esquizofrenia, o excesso de atividade dopaminérgica está relacionado aos sintomas positivos, como alucinações e delírios. Assim, a ativação de M4 pela xanomelina promove a redução dessa hiperatividade dopaminérgica, auxiliando no controle dos sintomas psicóticos<sup>27</sup>. Além disso, há evidências de que o M4 também exerce um papel na regulação de processos cognitivos. Estudos pré-clínicos indicam que agonistas seletivos de M4 podem restaurar o tônus inibitório nos circuitos cognitivos, o que reforça a relevância de sua ativação no tratamento da esquizofrenia<sup>28</sup>.

Os benefícios terapêuticos do KarXT são sustentados por uma base sólida de evidências pré-clínicas e clínicas. Estudos indicam que agonistas do receptor muscarínico M1

podem modular circuitos do SNC relacionados à memória, aprendizado e atenção<sup>28</sup>. Além disso, os efeitos benéficos de agonistas de M1 sobre a memória e a atenção foram observados em estudos com humanos saudáveis e indivíduos com comprometimento cognitivo<sup>20</sup>. Da mesma forma, a ativação de M4 tem sido amplamente estudada como uma estratégia para obter efeitos antipsicóticos potentes<sup>28</sup>. Embora o papel do M4 no controle dos sintomas positivos seja mais bem estabelecido, há indícios de que ele também desempenha uma função na regulação dos processos cognitivos, o que reforça a importância de sua ativação no tratamento da esquizofrenia<sup>20</sup>. Estudos recentes sugerem que agonistas seletivos de M4 podem ser úteis no tratamento de déficits cognitivos, restaurando o tônus inibitório nos circuitos cognitivos e normalizando a atividade hipocampal<sup>28</sup>.

Tal mecanismo de ação torna-se ainda mais robusto se comparado aos mecanismos que se encontram presentes nos medicamentos de maior adesão para o tratamento da esquizofrenia no cenário atual, como a risperidona<sup>29</sup>. Esses antipsicóticos são considerados de segunda geração e se caracterizam por atuar como antagonistas da serotonina 5HT2A e da dopamina D2, além de bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos e dopaminérgicos D4<sup>30</sup>. Nesse sentido, percebe-se que os antipsicóticos de segunda geração, embora apresentem uma diminuição nos efeitos adversos, quando comparados aos de primeira geração, ainda possuem significantes limitações, incluindo sedação, ganho de peso e disfunção sexual, além de efeitos adversos metabólicos<sup>31</sup>.

Ademais, pode-se perceber que embora apresentem uma diminuição nos efeitos extrapiramidais, os antipsicóticos de segunda geração, especialmente a risperidona - por possuir maior efeito antagônico com o receptor D2 - ainda se caracterizam pelo risco de desenvolvê-los, tais como distonias, acatisia, discinesia tardia<sup>29</sup>.

Portanto, ao se fazer a análise dos benefícios apresentados pelo KarXT em comparação a risperidona - um bloqueador de dopamina - pode-se constatar melhor tolerabilidade e menores efeitos adversos, como ganho de peso ou efeitos extrapiramidais<sup>32</sup>. Entretanto, o KarXT não se encontra isento de efeitos adversos, sendo os principais náusea, dispepsia, constipação, vômito e hipertensão<sup>32</sup>.

Nesse contexto, as referências consultadas trataram do KarXT como um possível tratamento para pacientes que têm deficiências cognitivas, pois esse fármaco apresenta propriedades pró-cognitivas. Observa-se ainda, no EMERGENT-1, que os efeitos do KarXT sobre a cognição parecem ser mais relevantes em pacientes que já apresentavam algum grau de comprometimento cognitivo no início do tratamento. Esses achados indicam que a ação pró-cognitiva do fármaco pode não ser uniforme entre todos os indivíduos com esquizofrenia, mas mais pronunciada naqueles com comprometimento cognitivo mais evidente. Esse perfil de resposta reforça a ideia de que o KarXT atua de forma mais direcionada sobre os déficits cognitivos clínicos<sup>20</sup>.

Além disso, há evidência de melhora dos sintomas positivos e negativos e de propriedades antipsicóticas. Devido ao seu mecanismo de ação diferente de outras drogas presentes no mercado, a combinação de Xanomelina e Trospium é uma opção promissora para indivíduos resistentes ao tratamento da esquizofrenia.

A fim de atender ao propósito da presente revisão de escopo, utilizou-se de uma meta-análise que não se enquadra aos critérios de busca, como forma de consultar dados acerca do fármaco risperidona.

Dessa forma, em termos de eficácia clínica, dados indiretos demonstram que tanto KarXT quanto risperidona promovem melhora significativa dos sintomas de esquizofrenia, porém com magnitudes distintas. O KarXT, em EMERGENT -3 apresentou uma redução significativa no escore total da escala PANSS (*LS mean difference* = -8,4; IC 95%: -12,4 a -4,3;  $p < 0,001$ ; Cohen  $d = 0,60$ ), enquanto a risperidona demonstrou uma redução ainda mais expressiva (-17,81; IC 95%: -18,17 a -17,45). Na escala CGI-S, KarXT também apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo (diferença média  $LS = -0,5$ ; IC 95%: -0,8 a -0,3), mas inferior à observada com risperidona (-0,81; IC 95%: -0,89 a -0,73). Em relação aos efeitos extrapiramidais, KarXT não mostrou alterações relevantes nas escalas Simpson-Angus (SAS), Barnes Akathisia ou AIMS, enquanto a risperidona esteve associada a piores desfechos motores. Esses achados sugerem que, embora a risperidona tenha um efeito



sintomático mais intenso, o KarXT apresenta vantagens no perfil de segurança, especialmente no que se refere à tolerabilidade motora e metabólica<sup>14,33</sup>.

Sendo assim, embora a pesquisa apresente resultados significativos quanto ao uso, à eficácia e a segurança do KarXT, vale mencionar algumas limitações desta revisão de escopo. Acerca disso, pode-se citar que os estudos analisados foram restritos a um número limitado de artigos, pois foram considerados artigos apenas artigos cujos textos encontravam-se disponíveis de forma gratuita, fator que pode ter impedido o acesso a informações relevantes.

Ademais, os estudos analisados - EMERGENT-1, EMERGENT-2 e EMERGENT-3- foram realizados em um curto período de tempo, possuindo duração de 5 semanas, o que não torna possível avaliar o impacto do KarXT a longo prazo nas funções cognitivas. Além disso, o espaço amostral considerado em tais pesquisas englobou apenas pacientes que apresentavam psicose aguda e não necessariamente pacientes que apresentavam um comprometimento cognitivo significativo, o que compromete a análise da performance cognitiva de maneira generalizada.

## **CONCLUSÃO**

Por mais que os resultados preliminares sobre o uso do KarXT no tratamento da esquizofrenia sejam promissores, principalmente no que se refere à redução de sintomas positivos, negativos e à melhora cognitiva, ainda não é possível conceber conclusões definitivas quanto à sua

eficácia clínica de forma generalizada. Esta revisão de escopo reuniu evidências recentes que apontam para o potencial terapêutico da combinação de xanomelina com trospium, mas também mostrou lacunas importantes, como a falta de estudos de longo prazo, com amostras maiores e mais diversas, comparações diretas com outros antipsicóticos de segunda geração como a risperidona em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo.

Dessa forma, os achados aqui apresentados podem servir como base para levantar a hipótese de que o KarXT pode representar uma inovação terapêutica no manejo da esquizofrenia, especialmente nos casos com comprometimento cognitivo. Porém, para pesquisas futuras, é essencial ampliar o número de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, com amostras mais diversas e seguimento prolongado, além de maior rigor metodológico, a fim de se confirmar sua segurança, eficácia e aplicabilidade na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- 1.Costa MASG, Soares GFG, Lisbon LAV, Ribeiro PAP. Esquizofrenia: perspectivas atuais acerca do diagnóstico, tratamento e evolução clínica da doença. Braz J Health Rev 2023;6:61-71. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-007>
- 2.Souares IVA, Carvalho MRN, Sipaubá AJC, Costa ACBC, Coutinho JRA, Sobrinho AAP. Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia: uma revisão de literatura. Braz J Implantol Health Sci 2024;6:2448-61. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p2448-2461>
- 3.Ferreira Junior BC, Barbosa MA, Barbosa IG, Hara C, Rocha FL. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. Rev Psiquiatr Rio Grande Sul 2010;32:57-63. <https://www.scielo.br/j/rprs/a/PJMk67BWDqwwyBtWLhpcYrd/?format=pdf>

- 4.Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(suppl 1):38-40. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000500013>
- 5.Wannmacher L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados 2004;1:1-6. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE\\_URM\\_APS\\_1104.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_APS_1104.pdf)
- 6.Machado AD, Moulin FS, Paarmann ALR, Maças ABO, Morelli SA, Araujo RA, et al. Xanomelina-tróspio (KarXT) no tratamento da esquizofrenia. Rev Foco 2024;17:e6183. <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v17n9-095>
- 7.Wellcome. New treatment for schizophrenia: Cobenfy. 2024 (Acessado em: 11/12/2024). Disponível em: <https://wellcome.org/news/new-treatment-for-schizophrenia-Cobenfy>
- 8.Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- 9.Yohn SE, Sauder C, Paul SM, Brannan SK. Understanding the role of M1 and M4 muscarinic receptors in cognitive circuits: implications for cognitive improvement. Biol Psychiatry 2023;93:S94-194. [https://drive.google.com/file/d/1EPm48GZkIE3rBeiu19nKOGIoTX\\_XB-CL/view](https://drive.google.com/file/d/1EPm48GZkIE3rBeiu19nKOGIoTX_XB-CL/view)
- 10.Komatsu Y, Takehara M, Hart X, Takahashi Y, Hori S, Ueno F, et al. Advancements in non-dopaminergic treatments for schizophrenia: A systematic review of pipeline developments. Pharmacopsychiatry 2024;57:221-31. <https://doi.org/10.1055/a-2307-6484>
- 11.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;83:21m14316. <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14316>
- 12.Tsapakis EM, Diakaki K, Miliaras A, Fountoulakis KN. Novel compounds in the treatment of schizophrenia: a selective review. Brain Sci 2023;13:1193. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081193>
- 13.Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H, et al. 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 2023;403:160-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02190-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02190-6)
- 14.Kaul I, Sawchak S, Walling DP, Tamminga CA, Breier A, Zhu H, et al. Efficacy and safety of xanomeline-trospium chloride in schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2024;81:749-56. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.0785>
- 15.Watson C, Cummings J, Grossberg GT, Kang M, Marcus R. Evaluating xanomeline and trospium as a treatment for psychosis associated with Alzheimer's disease: design of the phase 3, ADEPT-1,

- relapse prevention study. *Int Psychogeriatr* 2022;36:93-4. <https://doi.org/10.1017/S1041610224002035>
16. Miller A, Kavoussi R, Breier A. Xanomeline plus trospium: Tolerability, Safety, and Cognitive Outcomes in Schizophrenia (M177). *Neuropsychopharmacol* 2016;42(supl. 1):S530. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5149584/pdf/npp2016240a.pdf>
17. Vasiliu O, Budeanu B, Cătănescu M. The new horizon of antipsychotics beyond the classic dopaminergic hypothesis—the case of the xanomeline–trospium combination: a systematic review. *Pharmaceuticals* (Basel) 2024;17:610. <https://doi.org/10.3390/ph17050610>
18. Vita A, Nibbio G, Barlati S. Pharmacological treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia: state of the art and future perspectives. *Schizophr Bull Open* 2024;5:sgae013. <https://doi.org/10.3390/ph17050610>
19. Pahwa M, Sleem A, Elsayed OH, Good ME, El-Mallakh RS. New antipsychotic medications in the last decade. *Curr Psychiatry Rep* 2021;23:87. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01298-w>
20. Sauder C, Allen L, Baker E, Miller A, Paul S, Brannan S. Effectiveness of KarXT (xanomeline-trospium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Translat Psychiatr* 2022;12:491. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02254-9>
21. Correll C, Angelov A, Miller A, Weiden P, Brannan S. Safety and tolerability of KarXT (xanomeline-trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia. *Schizophrenia* (Heidelb) 2022;8:109. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00320-1>
22. Correll C, Miller A, Sawchak S, Kaul I, Paul S, Brannan S. Safety and efficacy of KarXT (Xanomeline Trospium) in Schizophrenia in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EMERGENT-2 Trial. *CNS Spectrums* 2023;28:220. <https://doi.org/10.1017/S1092852923001360>
23. Sutera N. Xanomeline-Trospium in schizophrenia: A detailed review and comparison with the Institute for Clinical and Economic Review's analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2024;30:629-32. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.6.629>
24. Kidambi N, Elsayed O, El-Mallakh R. Xanomeline-Trospium and Muscarinic Involvement in Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2023;19:1145-51. <https://doi.org/10.2147/NDT.S406371>
25. Spoelstra S, Visser L, Knegtering H. Muscarine 1- en/of 4-receptoragonisten als potentieel nieuwe behandeling voor psychosen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2023;65:555-62. <https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/nl/artikelen/article/50-13243-Muscarine-1-en-of-4-receptoragonisten-als-potentieel-nieuwe-behandeling-voor-psychosen>
26. Brannan S, Sawchak S, Miller AC, Lieberman J, Paul S, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for

- Schizophrenia. New Eng J Med 2021;384:717-26.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017015>
27. Dean B, Bakker G, Ueda H, Tobin A, Brown A, Kanaan R. A growing understanding of the role of muscarinic receptors in the molecular pathology and treatment of schizophrenia. Front Cell Neurosci 2023;17:1124333. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1124333>
28. Paul S, Yohn S, Brannan S, Neugebauer N, Breier A. Muscarinic Receptor Activators as Novel Treatments for Schizophrenia. Biol Psychiatr 2024;96:627-37.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.03.014>
29. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int 2014;2014:1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>
30. Mathews M, Adetunji B, Mahmud J, George V, Thomas M, Joseph S. Long-acting risperidone in the treatment of schizophrenia: an evidence-based approach. Psychiatry (Edmont) 2005;2:36.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3004719/>
31. Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, *et al.* First-generation versus second-generation antipsychotics in adults: comparative effectiveness. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012; Report No.: 12-EHC054-EF. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107237/>
32. Hasan AH, Abid MA. Cobenfy (xanomeline-trospium chloride): a new frontier in schizophrenia management. Cureus 2024;16:e71131.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.7111>
33. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. Cochr Database System Rev 2016;12:CD006918.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006918.pub3>