

Ensifentrina e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): uma revisão da eficácia do novo inibidor da fosfodiesterase 3 e 4

Ensifentrine and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a review of the efficacy of the new phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor

Enfermedad Pulmonar Obstrutiva Crónica y Ensifentrina (EPOC): revisión de la eficacia del nuevo inibidor de la fosfodiesterasa 3 y 4

DOI:10.34119/bjhrv7n3-038

Submitted: April 08th, 2024

Approved: April 29th, 2024

Vinicius Ramos Gordiano

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: vinicius.gordiano@hotmail.com

Lara de Medeiros Sampaio

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: lara.mesampaio@gmail.com

Guilherme Fernandes Santos Pinto

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: guilherme_fernandesplive@live.com

Teddy Wilson Araújo Dourado Júnior

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: teddy-wilson2010@hotmail.com

Karine Sarmento Santos

Pós-Graduada em Direito Civil e do Consumidor e Graduanda de Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFG - Brumado

Endereço: Brumado, Bahia, Brasil

E-mail: karinesarmento.med@gmail.com

Ingrid Maria Barbosa dos Anjos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

E-mail: ingridmariaba@hotmail.com

Diego Xavier Mendes

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

E-mail: diego.xavier@soufunorte.com.br

Victória Angel Sales de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: vcsfagundes@gmail.com

Vitória Lima Marciano

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

E-mail: vitorialimamarciano@gmail.com

Soraya Novaes dos Santos Freitas

Graduada em Medicina

Instituição: Somed Ltda. Serviços Médicos

Endereço: Posse, Goiás, Brasil

E-mail: soorayanovaes@gmail.com

Marcela Meira Monteiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFG - Brumado

Endereço: Brumado, Bahia, Brasil

E-mail: mmarcelameiramonteiro@gmail.com

Fernanda Lima Gaudiano

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: nandagaudiano@hotmail.com

Andrew Pereira da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição comum e tratável, sendo definida pela limitação progressiva do fluxo aéreo e destruição tecidual, com uma maior prevalência entre pacientes fumantes e pessoas com mais de 40 anos e destacada como a terceira causa mais comum de morbidade e mortalidade entre a população mundial. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da ensifentrina em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada

por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do uso da ensifentrina em pacientes com DPOC. Ficaram constatadas as melhorias significativas na função pulmonar, redução de exacerbações e melhora dos sintomas em pacientes tratados com ensifentrina. A incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos, e os pacientes que receberam ensifentrina relataram melhorias sintomáticas desde o início do tratamento, conforme evidenciado pelos questionários de avaliação. Além disso, a análise dos dados demonstrou uma melhoria gradual e significativa na dispneia ao longo do tratamento, impactando positivamente na qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Esses achados sugerem que a ensifentrina pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura para um amplo espectro de pacientes com DPOC.

Palavras-chave: ensifentrina, doença pulmonar obstrutiva crônica, ensaio clínico.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and treatable condition, defined by progressive airflow limitation and tissue destruction, with a higher prevalence among smokers and people over 40 years of age and highlighted as the third most common cause of morbidity and mortality among the world population. The present review study sought to evaluate new studies on the efficacy and safety of ensifentrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), based on clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials; articles published in the last 5 years (2019-2024); that had full text available and that addressed the use of ensifentrine in patients with COPD. Significant improvements in lung function, reduction in exacerbations and improvement in symptoms were noted in patients treated with ensifentrine. The incidence of adverse effects was similar between groups, and patients receiving ensifentrine reported symptomatic improvements from the start of treatment, as evidenced by assessment questionnaires. Furthermore, data analysis demonstrated a gradual and significant improvement in dyspnea throughout treatment, positively impacting the quality of life of patients with COPD. These findings suggest that ensifentrine may be an effective and safe therapeutic option for a broad spectrum of COPD patients.

Keywords: ensifentrine, chronic obstructive pulmonary disease, clinical trial.

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección común y tratable, definida por la limitación progresiva del flujo de aire y la destrucción de tejidos, con una mayor prevalencia entre los fumadores y las personas mayores de 40 años y destacada como la tercera causa más común de morbilidad y mortalidad entre la población mundial. El presente estudio de revisión buscó evaluar nuevos estudios sobre la eficacia y seguridad de la ensifentrina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), basados en ensayos clínicos publicados en la literatura médica actual. Se trata de una investigación de revisión integrativa realizada a partir de la base de datos PubMed, que tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos; artículos publicados en los últimos 5 años (2019-2024); que tenían texto completo disponible y que abordaban el uso de ensifentrina en pacientes con EPOC. Se observaron mejoras significativas en la función pulmonar, reducción de las exacerbaciones y mejora de los síntomas en los pacientes tratados con ensifentrina. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos, y los pacientes que recibieron ensifentrina notificaron mejoras sintomáticas desde el inicio del tratamiento, como lo demuestran los cuestionarios de

evaluación. Además, el análisis de los datos demostró una mejora gradual y significativa de la disnea a lo largo del tratamiento, lo que repercutió positivamente en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Estos hallazgos sugieren que la ensifentrina puede ser una opción terapéutica eficaz y segura para un amplio espectro de pacientes con EPOC.

Palabras clave: ensifentrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ensayo clínico.

1 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição comum e tratável, sendo definida pela limitação progressiva do fluxo aéreo, além de destruição tecidual. A DPOC produz alterações estruturais pulmonares em decorrência da inflamação crônica produzida a partir da exposição prolongada a partículas ou gases tóxicos, sendo o fator mais comum a fumaça de cigarro. A partir disso, ocorre estreitamento das vias aéreas e redução do recolhimento pulmonar. Além disso, a doença se apresenta, em geral, com sintomas de tosse, dispneia e produção de expectoração até quadros graves de insuficiência respiratória (Singh et al., 2019; Soriano et al., 2017).

Sabe-se que a DPOC é mais prevalente entre pacientes fumantes e pessoas com mais de 40 anos, sendo que sua prevalência aumenta com a idade e, nos dias atuais, é a terceira causa mais comum de morbidade e mortalidade entre a população mundial. Somente no ano de 2015, existiam 174 milhões de pessoas com o diagnóstico de DPOC e cerca de 3,2 milhões de mortes em decorrência da doença em todo o mundo. Todavia, é possível que a prevalência esteja subestimada devido ao seu subdiagnóstico. Outro ponto importante são as etiologias da DPOC, sendo o tabagismo a causa mais comum na sociedade, além de fumo passivo, exposições ambientais e ocupacionais e deficiência de alfa-1 antitripsina (Gruenberger et al., 2017; Kessler et al., 2011; Thomas et al., 2014).

Em relação ao quadro clínico da doença, em geral, os pacientes apresentam queixas de dispneia crônica e progressiva, tosse e produção de escarro. Outros sintomas associados podem incluir chiado e aperto no peito. Por mais que o relato de tabagismo esteja presente na maioria dos pacientes com DPOC, há muitos casos sem história positiva. Nesse caso, é imprescindível questionar acerca da exposição ao fumo passivo, exposições ocupacionais e ambientais e histórico familiar da doença. Pacientes com diagnóstico confirmado, o que é feito por meio da espirometria, devem ser questionados sobre exacerbações anteriores, despertares noturnos, uso de inaladores e o impacto da doença nas atividades cotidianas (Gruenberger et al., 2017; Kessler et al., 2011; Thomas et al., 2014).

O tratamento da DPOC, em geral, busca controlar os sintomas da doença, melhorar a qualidade de vida e promover a redução das exacerbações, além de diminuir a mortalidade. A abordagem não farmacológica necessária inclui cessação do tabagismo e reabilitação pulmonar, a qual sempre deve ser realizada. Em relação ao tratamento farmacológico, as classes de medicamentos empregadas para o manejo DPOC incluem broncodilatadores, como os agonistas beta-2, os antimuscarínicos e as metilxantinas, corticosteroides inalatórios (ICS), glicocorticoides sistêmicos e os inibidores da fosfodiesterase (PDE) (Chen et al., 2018; Dransfield; Stolz; Kleinert, 2019; Parums, 2023).

Os inibidores da fosfodiesterase (PDE), em específico, previnem a degradação do segundo mensageiro AMPc. O roflumilaste é um inibidor de PDE4 utilizado por via oral que produz atividade anti-inflamatória e reduz as taxas de exacerbações em pacientes com DPOC, porém apresenta altas taxas de efeitos adversos devido à exposição sistêmica, como perda de peso e alterações gastrointestinais. Para reduzir as alterações sistêmicas, foram desenvolvidos inibidores de PDE inalados, como a ensifentrina (Franciosi et al., 2013; Singh; Lea; Mathioudakis, 2021).

A ensifentrina é um inibidor de PDE 3 e 4 administrada por um nebulizador, e sua ação sobre a PDE3 relaxa o músculo liso das vias aéreas, além de uma resposta de broncodilatação aguda (Ferguson et al., 2021; Singh et al., 2018). Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da ensifentrina em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual.

2 METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em maio de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Ensifentrine” e “Chronic obstructive pulmonary disease”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Ensifentrina” e “Doença pulmonar obstrutiva crônica”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

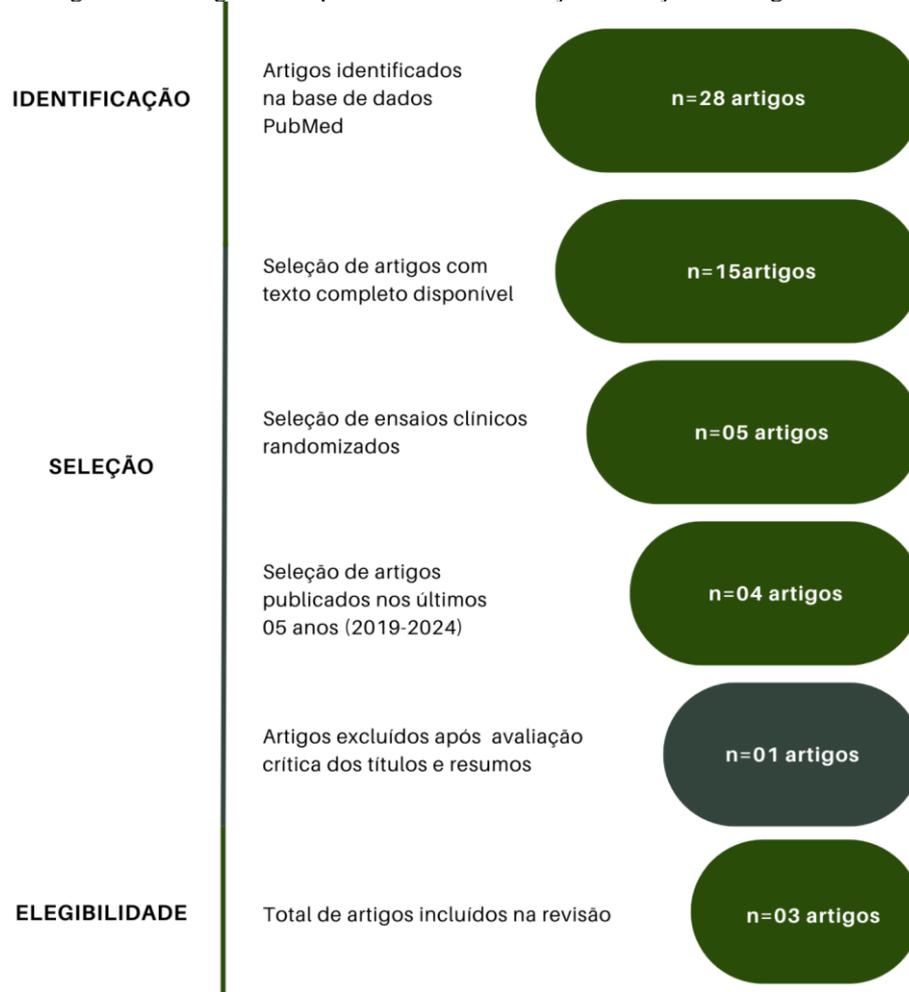
Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da ensifentrina em

pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 28 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 15 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos, encontraram-se como resultado 05 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024), foram encontrados 04 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados os 03 artigos, conforme esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos na Tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	ANZUETO et al., 2023	SINGH et al., 2020	WATZ et al., 2020
Título	<i>Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo- controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials)</i>	<i>A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD</i>	<i>Symptom Improvement Following Treatment with the Inhaled Dual Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with Moderate to Severe COPD - A Detailed Analysis</i>
Objetivos	Avaliar a eficácia da ensifentrina em comparação com o placebo na função pulmonar, sintomas, qualidade de vida e exacerbações em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).	Investigar a eficácia e segurança da ensifentrina, um inibidor duplo de primeira classe da fosfodiesterase 3 e 4, em pacientes com DPOC.	Relatar dados para uma série de desfechos exploratórios e post hoc de estudo que buscou avaliar a melhoria dos sintomas após tratamento com ensifentrina em pacientes com DPOC moderada a grave.
Tipo de Estudo	Ensaio de fase III (ENHANCE-1 e ENHANCE-2), multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos e com variação de dose.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.
Método/Amostra	Após um teste de 28 dias para garantir o uso estável da medicação de base, os 760 pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 5:3 para ensifentrina 3 mg duas vezes ao dia ou placebo durante 24 semanas por meio de um nebulizador a jato padrão.	O estudo recrutou pacientes com DPOC, volume expiratório forçado pós-broncodilatador em 1s (VEF1) 40-80% do previsto. 405 pacientes foram randomizados igualmente para inalar ensifentrina nebulizada 0,75, 1,5, 3 ou 6 mg ou placebo, duas vezes ao dia.	Os pacientes elegíveis eram homens ou mulheres com idade entre 40-75 anos com DPOC, volume expiratório forçado pós-broncodilatador em 1 segundo 40-80% do previsto, os quais receberam nebulização de ensifentrina 0,75 a 6 mg duas vezes ao dia.
Principais Resultados	A ensifentrina melhorou significativamente a função pulmonar em ambos os ensaios, com resultados que apoiam a taxa de exacerbação e a redução do risco numa ampla população com DPOC e em adição a outras classes de terapias de manutenção.	Todas as quatro doses de ensifentrina melhoraram significativamente a broncodilatação e os sintomas, com um efeito variando de dose de 0,75 a 3 mg duas vezes ao dia, e todas as doses foram bem toleradas.	A ensifentrina demonstrou um efeito precoce e significativo notável na dispneia, sendo este efeito observado em duas ferramentas de avaliação diferentes.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Os padrões de tratamento para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) mantêm o uso das mesmas classes medicamentosas que há 40 anos atrás, o que mesmo em caso de combinações duplas ou triplas entre si ainda podem resultar em permanência da sintomatologia diária importante em alguns pacientes. Além disso, os broncodilatadores inalatórios, seja de ação curta ou longa, mesmo que reduzem o risco de exacerbações, estão associados a riscos maiores de eventos cardiovasculares e do trato urinário, assim como um risco aumentado para pneumonia quando avaliado o uso dos corticosteroides inalatórios no manejo da DPOC (Anzuetto et al., 2023; Singh et al., 2020; Watz et al., 2020).

Com base nesses fatores e almejando proporcionar um tratamento para DPOC que proporcione uma broncodilatação com capacidade anti-inflamatória associada à redução da carga sintomática com um perfil de segurança adequado, três recentes ensaios clínicos avaliaram o uso de uma nova classe farmacológica no tratamento desses pacientes: os inibidores da fosfodiesterase (PDE). Esses fármacos atuam na função respiratória ao mediar o tônus brônquico através do relaxamento do músculo liso das vias aéreas mediado pela inibição da PDE3, além de modular a ativação e migração de células inflamatórias pela inibição da PDE4. Evidências sugerem que a inibição dupla de PDE3 e PDE4 possuem efeitos sinérgicos em comparação com a ação de inibição isolada, o que confere aos representantes dessa classe de medicamentos, como a ensifentrina, um inibidor duplo isolado, uma estratégia promissora de tratamento das doenças obstrutivas e inflamatórias do aparelho respiratório (Anzuetto et al., 2023; Singh et al., 2020; Watz et al., 2020).

O primeiro estudo a avaliar a ação da ensifentrina em pacientes com DPOC reuniu os resultados de dois estudos randomizados conduzidos em 250 centros de pesquisa e ambulatórios de pneumologia de 17 países: ENHANCE-1 e ENHANCE-2. Neles, além de avaliar a eficácia do ensifentrina 3 mg nebulizada duas vezes ao dia, foram também avaliados melhora dos sintomas, da qualidade de vida e ocorrência de exacerbações em comparação com placebo em 760 (ENHANCE-1) e 789 (ENHANCE-2) pacientes com idade entre 40 e 80 anos de idade diagnosticados com DPOC moderada a grave (Anzuetto et al., 2023).

Em ambos os ensaios os pacientes nos grupos controle e experimento receberam concomitante com o placebo ou a ensifentrina broncodilatadores de ação prolongada. Os resultados mostraram melhora da função pulmonar, avaliada pela evolução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), e das exacerbações nos pacientes que receberam ensifentrina em comparação com o placebo (Anzuetto et al., 2023).

As taxas de efeitos adversos se mantiveram semelhantes em ambos os grupos, que compartilharam entre si as tendências de efeitos adversos. Além disso, os pacientes tratados com ensifentrina relataram melhora sintomática desde o início do estudo, achado compatível com os resultados de questionários, que avaliam melhora de sintomas e qualidade de vida, além do uso da medicação de resgate em ambos os ensaios ENHANCE, revelando uma consistência dos achados que apoia o uso desse fármaco em um grupo amplo de pacientes com DPOC (Anzueto et al., 2023).

Outro recente estudo randomizado avaliou a eficácia e a segurança desse fármaco em uma variedade de doses de ensifentrina em 375 pacientes com DPOC, porém sem fazer qualquer terapia broncodilatadora de ação prolongada concomitante durante as 4 semanas de estudo. Os pacientes participantes foram randomizados em grupos que receberam ensifentrina nebulizada nas doses de 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg ou 6 mg ou placebo duas vezes ao dia (Singh et al., 2020).

Os resultados mostram uma diferença entre os valores avaliados de VEF1 nos 4 grupos que receberam ensifentrina, que se mostrou eficaz em comparação com o placebo. A broncodilatação foi aparente logo desde a primeira administração de ensifentrina, independente da dose, que proporcionaram melhoras imediatas da função pulmonar e dos sintomas, avaliada através de questionários. Com exceção do grupo que recebeu a dose de ensifentrina de 1,5 mg, todos os demais grupos que receberam ensifentrina tiveram taxas de efeitos adversos inferiores ao grupo placebo. Diante desses desfechos, os autores do estudo apoiam o desenvolvimento contínuo de estudos com ensifentrina no tratamento da DPOC (Singh et al., 2020).

Diferentemente dos artigos anteriores, que também abordaram os desfechos do uso da ensifentrina em pacientes com DPOC, um recente estudo apresenta o diferencial de ter traçado um perfil mais detalhado da atuação desse fármaco na melhora dos sintomas. Nele, 405 pacientes com idades entre 40 e 75 anos, diagnosticados com DPOC e clinicamente estáveis por, pelo menos, quatro semanas do início do estudo, foram randomizados para receber ensifentrina em diferentes doses ou placebo (Watz et al., 2020).

Em todas as três escalas utilizadas para se avaliar sintomas, houve melhora gradual em comparação com o placebo ao longo das quatro semanas de estudo. Além disso, a análise dos dados revelou um efeito precoce e significativo na melhora da dispneia em duas escalas diferentes, achado que, além de ter sido demonstrado em um curto período de tratamento, foi capaz de impactar substancialmente na queixa de falta de ar, fator de impacto substancial na qualidade de vida de pacientes com DPOC (Watz et al., 2020).

5 CONCLUSÃO

Os estudos clínicos sobre o uso de ensifentrina no tratamento da DPOC revelaram resultados promissores. Houve melhorias significativas na função pulmonar, redução de exacerbações e melhora dos sintomas em pacientes tratados com ensifentrina em comparação com o grupo placebo. A incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos, e os pacientes que receberam ensifentrina relataram melhorias sintomáticas desde o início do tratamento, conforme evidenciado pelos questionários de avaliação. Além disso, a análise dos dados demonstrou uma melhoria gradual e significativa na dispneia ao longo do tratamento, impactando positivamente na qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Esses achados sugerem que a ensifentrina pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura para um amplo espectro de pacientes com DPOC, destacando a importância da continuidade do desenvolvimento de estudos nessa área.

REFERÊNCIAS

- ANZUETO, A. et al. Ensifentrine, a novel phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trials (the ENHANCE Trials). **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 208, n. 4, p. 406-416, 2023.
- CHEN, S. et al. Symptomatic burden of COPD for patients receiving dual or triple therapy. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 1365-1376, 2018.
- DRANSFIELD, M.; STOLZ, D.; KLEINERT, S. Towards eradication of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. **The Lancet**, v. 393, n. 10183, p. 1786-1788, 2019.
- FERGUSON, G. T. et al. A dose-ranging study of the novel inhaled dual PDE 3 and 4 inhibitor ensifentrine in patients with COPD receiving maintenance tiotropium therapy. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 1137-1148, 2021.
- FRANCIOSI, L. G. et al. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 9, p. 714-727, 2013.
- GRUENBERGER, J. et al. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 937-944, 2017.
- KESSLER, R. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. **European Respiratory Journal**, v. 37, n. 2, p. 264-272, 2011.
- PARUMS, D. V. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 Guidelines for COPD, Including COVID-19, Climate Change, and Air Pollution. **International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 29, p. 942672, 2023.
- SINGH, D. et al. The short-term bronchodilator effects of the dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor RPL554 in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 52, n. 5, 2018.
- SINGH, D. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 5, 2019.
- SINGH, D. et al. A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD. **Respiratory Research**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2020.
- SINGH, D.; LEA, S.; MATHIOUDAKIS, A. G. Inhaled phosphodiesterase inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Drugs**, v. 81, n. 16, p. 1821-1830, 2021.
- SORIANO, J. B. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 9, p. 691-706, 2017.

THOMAS, M. et al. COPD exacerbation frequency, pharmacotherapy and resource use: an observational study in UK primary care. **Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 3, p. 300-309, 2014.

WATZ, H. et al. Symptom improvement following treatment with the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in patients with moderate to severe COPD—a detailed analysis. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 15, p. 2199-2206, 2020.