

Uso da cúrcuma no tratamento da Retocolite Ulcerativa

Use of curcumin in the treatment of Ulcerative Colitis

Uso de la curcumina en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa

Recebido: 25/03/2022 | Revisado: 01/04/2022 | Aceito: 08/04/2022 | Publicado: 13/04/2022

Carlos Henrique Marques Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1181-7329>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: carlos.marques@anhanguera.com

Ana Luísa Torresilha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-6263>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: anatorresilha09@gmail.com

Gabriela Cruz Momm

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2050-1211>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: gabrielacruzmomm@gmail.com

Giovanna Larsen Yamaki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-2709>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: giovanna-larsen@hotmail.com

Matheus Santana de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4975-1169>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: matheussantana99@icloud.com

Newton Signorini Castilho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-3416>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: newtonsignorini@gmail.com

Stefany Teles-Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-6544>

Universidade Anhanguera - UNIDERP, Brasil

E-mail: stefanytelesv@gmail.com

Resumo

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura sobre o uso da cúrcuma no tratamento da retocolite ulcerativa (RCU), uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica, que tem como manifestações clínicas diarreia e hematoquezia. Buscou-se reunir dados de ensaios clínicos, estudos experimentais e revisões sistemáticas, sobre a terapêutica da cúrcuma no tratamento da RCU em comparação ao tratamento convencional, haja visto o aumento da incidência das DIIs e seu elevado custo medicamentoso. A curcumina, um dos princípios ativos desse fitoterápico, tem efeito anti-inflamatório previamente constatado em outras condições, e demonstrou eficácia na remissão clínica da RCU em modelos animais e como terapia adjuvante ao tratamento padrão em humanos, diminuindo suas chances de recidiva e o risco de desenvolvimento de displasias e neoplasias, bem como melhora endoscópica e da motilidade intestinal, que somados à ausência de efeitos adversos importantes é ímpar para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com RCU que fazem seu uso. Assim, é importante reconhecer a cúrcuma como terapêutica alternativa e incentivar mais estudos que abordem seu uso no tratamento de RCU, uma vez que é um fitoterápico amplamente disponível em nosso meio e tem grande potencial medicinal.

Palavras-chave: Colite ulcerativa; Curcumina; Cúrcuma; Ensino de saúde.

Abstract

The present study is a literary review on the use of curcumin in the treatment of ulcerative colitis (UC), a chronic inflammatory bowel disease (IBD), which has as clinical manifestations diarrhea and hematochezia. We sought to gather data from clinical trials, experimental studies and literary reviews, on turmeric therapy in the treatment of UC compared to conventional treatment have seen the increased incidence of IBD and its high drug cost. Curcumin, one of the active ingredients of this herbal medicine, has an anti-inflammatory effect previously observed in other conditions, and demonstrated efficacy in clinical remission of UC in animal models and as adjunct therapy to standard treatment in humans, reducing its chances of recurrence and the risk of developing dysplasia and neoplasms, as well as endoscopic improvement and intestinal motility, which added to the absence of important adverse effects is unique for improving the quality of life of patients with UC who make their use. Thus, it is important to recognize turmeric as

an alternative therapy and encourage further studies addressing its use in the treatment of UC, since it is a widely available herbal medicine in our environment and has great medicinal potential.

Keywords: Colitis ulcerative; Curcumin; Curcuma; Health teaching.

Resumen

El presente estudio es una revisión literaria sobre el uso de la curcumina en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU), una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica, que tiene como manifestaciones clínicas diarrea y hematochesia. Se buscó recopilar datos de ensayos clínicos, estudios experimentales y revisiones sistemáticas, en la terapia con cúrcuma en el tratamiento de la CU en comparación con el tratamiento convencional se ha visto el aumento de la incidencia de EII y su alto costo de medicamentos. La curcumina, uno de los ingredientes activos de esta medicina herbal, tiene un efecto antiinflamatorio previamente observado en otras afecciones, y eficacia demostrada en la remisión clínica de la CU en modelos animales y como terapia complementaria al tratamiento estándar en humanos, reduciendo sus posibilidades de recurrencia y el riesgo de desarrollar displasias y neoplasias, así como la mejoría endoscópica y la motilidad intestinal, lo que sumado a la ausencia de efectos adversos importantes es único para mejorar la calidad de vida de los pacientes con CU que hacen su uso. Por lo tanto, es importante reconocer la cúrcuma como una terapia alternativa y alentar más estudios que aborden su uso en el tratamiento de la CU, ya que es una medicina herbal ampliamente disponible en nuestro entorno y tiene un gran potencial medicinal.

Palabras clave: Colitis ulcerosa; Curcumina; Curcuma; Educacion en la salud.

1. Introdução

A RCU é caracterizada como uma enfermidade idiopática sistêmica e recidivante que afeta principalmente o reto, podendo se estender até regiões próximas do cólon (Ungaro et al., 2017). Ela faz parte de um grupo de doenças intestinais resultantes da resposta inflamatória imunomediada descontrolada, chamadas Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), as quais têm como potenciais fatores de risco os gatilhos ambientais, predisposição genética, dieta, agentes infecciosos, flora intestinal, nicotina, estresse, entre outros (Malik, 2015).

A fisiopatologia da RCU é composta por 6 mecanismos que envolvem tanto a quebra da primeira barreira física imunológica, diminuindo a síntese das mucinas, deixando-a mais exposta a danos e a permeabilidade, como a quebra do equilíbrio homeostático entre a imunidade mucosa do hospedeiro e a microflora entérica, resultando em uma resposta imune exacerbada contra bactérias comensais (Ordás et al., 2012). Além disso, há aumento quantitativo de células apresentadoras de antígeno e o desequilíbrio entre as células T reguladoras e efetoras (por exemplo: T-helper, Th1, Th2 e Th17), o que sugere que a RCU possui uma resposta de padrão Th2 atípica, mediada por células T natural killer não clássicas que produzem as interleucinas 5 e 13. Mutações de perda de função no receptor 1 da IL-10, o aumento do fator de necrose tumoral (TNF) - α no sangue, em amostras de fezes e na mucosa de pacientes, e o recrutamento de leucócitos da circulação sistêmica para a mucosa inflamada por meio de fatores quimiotáticos, resultam na quebra da homeostase, necessária para o curso da doença.

As manifestações clínicas dessa doença são divididas em: extra intestinais (ex. artrite, uveíte, eritema nodoso), sistêmicas (ex: fadiga, inapetência, febre) e intestinais (ex. diarreia sanguinolenta ou mucosa e urgência retal) (Sadeghi et al., 2019). Por ser uma inflamação crônica e limitada à mucosa do cólon, causada por resposta imune a diversos fatores, o seu início pode ser súbito ou gradual. Marcado, geralmente, por hematoquezia, diarreia e dor abdominal (Adams & Bornemann, 2013). A suspeita diagnóstica é levantada através da clínica do paciente e confirmada com os achados colonoscópicos, histológicos e ausência de diagnósticos alternativos (Ungaro et al., 2017).

O tratamento convencional da RCU, objetiva remissão clínica profunda e sustentada, e redução nos números de hospitalizações e cirurgias, além da melhora na qualidade de vida. (Teixeira et al., 2015), considerando, também, a localização, a severidade clínica, biológica e endoscópica apresentada (Klotz et al., 2015). Derivados de salicilato, como a sulfassalazina e mesalazina (5-ASA), são primeira linha de escolha para o tratamento de casos leves e moderados, e tem eficácia comprovada na manutenção da remissão clínico-sintomatológica da RCU (Wehkamp & Stange, 2018). Em contrapartida, essa medicação pode apresentar uma série de eventos adversos sem relação dose-dependente para ocorrência, sendo esses: reações

inflamatórias, pancreatite, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, queixas musculoesqueléticas, sintomas respiratórios, nefropatias e disfunção sexual (Sehgal et al., 2018).

Os corticosteróides podem ser empregados em casos de ineficiência do tratamento com aminossalicilatos, ou aqueles em fase aguda da doença, mas seu uso não deve ser feito continuamente, pois se relaciona com uma série de efeitos colaterais importantes, como aumento de peso, edema, insônia, labilidade emocional, psicose, acne, Síndrome de Cushing, osteoporose e diabetes mellitus (Yamamoto-Furusho et al., 2018). Para casos refratários ao uso das medicações acima, lança-se mão da utilização dos imunossuppressores convencionais, na falha desses torna-se necessário o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF- α e anticorpos monoclonais (Kampa et al., 2017). Apesar destas últimas medicações apresentarem melhora dos quadros, não estão livres de efeitos adversos além de que sua acessibilidade é extremamente restrita, uma vez que são medicações muito caras (Teixeira et al., 2008).

Desta maneira, cada vez mais tem-se desenvolvido pesquisas direcionadas ao uso de fitoterápicos no tratamento da RCU, tais como o uso da cúrcuma. A cúrcuma (*Curcuma longa* L.) é pertencente a espécie Zingiberaceae e popularmente conhecida como "açafraão", "gingibre dourado", "açafraão da terra", "turmerico" ou "açafraão-da-índia". Existem outras espécies correlatas do gênero que são a *Curcuma zedoaria*, *Curcuma xanthorrhiza* e *Curcuma malabarica* (Moretes & Geron, 2015).

A planta tem sido utilizada pelo seu efeito anti-inflamatório, cicatrizante, antimicrobiano e anticancerígeno, devido às substâncias farmacológicas presentes nos curcuminóides, especialmente a curcumina. Esse efeito tem sido relatado em vários estudos realizados com portadores de Colite de Desuso e RCU, sendo apontado como um medicamento promissor e seguro para remissão dessas doenças (Kadri et al., 2016; Sadeghi et al., 2019). Além disso, possui outros efeitos comprovados cientificamente, como a redução da inflamação em casos de artrite, prevenção de arteriosclerose, distúrbios respiratórios e gastrointestinais, efeitos hepatoprotetores, afecções da pele como psoríase e eczema, prevenção de câncer e capacidade antioxidante, também sendo efetiva em casos profiláticos de sinais inflamatórios como perda epitelial e, também, a preservação da regularidade do epitélio do lúmen colônico (Lima et al., 2019).

Portanto, diante do vasto acervo disponível a respeito do tema, esta revisão da literatura objetivou reunir os achados de ensaios clínicos, estudos experimentais e revisões do uso da cúrcuma na RCU, dando enfoque maior no seu tratamento com cúrcuma e a eficácia do fitoterápico em comparação ao tratamento padrão. Buscou-se reforçar a eficácia terapêutica do tratamento desta doença com cúrcuma, haja visto o aumento da incidência das DII no mundo e o alto custo dos medicamentos convencionais.

2. Metodologia

De acordo com Correia & Mesquita (2014), existem 3 tipos de revisões de literatura (Narrativa, Integrativa e Sistemática), sendo que estas diferem quanto a sua finalidade e fatores que as influenciam. Este método de estudo possui 2 propósitos principais, isto é, criação de um contexto para o problema e a subsequente análise da literatura disponível nas bases de dados (Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos, 2015). A partir disso, a metodologia de pesquisa selecionada para a confecção deste artigo é a Revisão Narrativa de Literatura.

Tal revisão não faz uso de uma busca ou análise de dados com critérios sistemáticos e diretos, apresenta uma temática mais aberta, não sendo necessária esgotar todas as fontes bibliográficas, e é considerada adequada para o desenvolvimento teórico de artigos, dissertações, teses etc. É considerado um estudo de caráter qualitativo, com um viés de seleção que sofre influência da subjetividade dos autores da pesquisa e que visa trazer uma revisão atualizada da literatura estudada (Cordeiro et al., 2007).

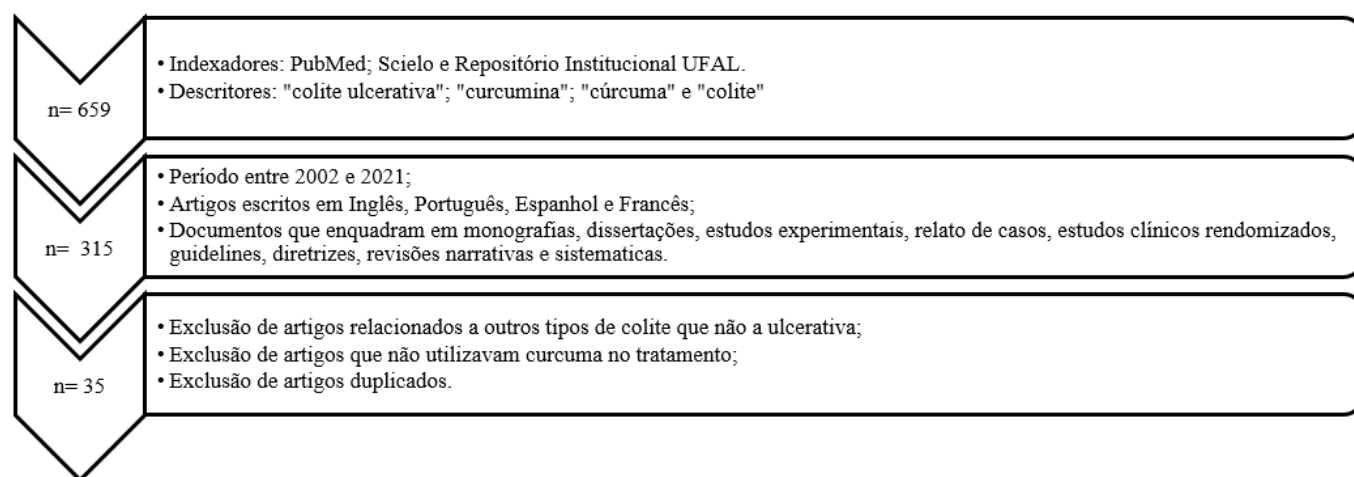
As bases de dados eletrônicas utilizadas para esta pesquisa foram: PubMed/NIH, SciELO e Repositório Institucional da UFAL. Os descritores utilizados foram: "Colite Ulcerativa", "Curcumina", "Cúrcuma" e "Colite", sendo encontrados 315

artigos, dos quais foram selecionados 35 para a confecção do trabalho.

Os critérios de inclusão dos trabalhos foram pesquisas em inglês, espanhol, português e francês, cuja data de publicação fosse entre 2002 e 2021, sendo selecionadas monografias, dissertações, estudos experimentais, relatos de caso, estudos clínicos randomizados, guidelines, diretrizes, revisões narrativas e sistemáticas. Quanto aos critérios de exclusão, não foram selecionadas pesquisas que tiveram maior enfoque nos demais tipos de colite, bem como uso de outros fitoterápicos além da cúrcuma.

De maneira didática, o fluxograma a seguir, Figura 1, apresenta os passos seguidos na seleção dos artigos utilizados para elaboração deste manuscrito. Nele, pode-se observar os números de artigos encontrados conforme os filtros vão sendo inseridos à busca: indexadores, descritores, idiomas, períodos e critérios de exclusão.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Arquivo pessoal.

3. Resultados e Discussão

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da RCU é fundamental para que a terapêutica utilizada tenha ação direta sobre os mesmos. Assim, a cúrcuma, o fitoterápico estudado, age diretamente na redução da resposta inflamatória e oxidativa (Garg et al., 2012), manutenção da arquitetura histológica do cólon (Araújo, 2019) e melhora da motilidade colônica (Aldini et al., 2012).

3.1 A Cúrcuma

A cúrcuma é uma das principais plantas estudadas para o tratamento da RCU com fitoterápicos, bastante conhecida e utilizada na medicina ayurvédica, na cultura asiática. Seu nome científico é *Curcuma longa* L., porém, ela é mais comumente chamada de “açafrão” ou “cúrcuma” (Kocaadam & Şanlıer, 2015). Ela é composta por pigmentos curcuminóides, onde a principal substância farmacologicamente ativa é a curcumina. Esta substância tem ação anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante e modula vias de sinalização celular. Sua ação anti-inflamatória previne a resposta imunológica de citocinas mediadas por fosforilação, atuando de maneira inibitória a expressão de citocinas pró-inflamatórias (Baliga et al., 2012; Coelho et al., 2020).

Seu mecanismo de ação se faz por meio da inibição principalmente do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), através do bloqueio da quinase IκB, que impede a mediação por citocina da fosforilação e degradação de IκB, um inibidor de NF-κB, inibindo assim a expressão citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF). Atua também bloqueando a atividade de

proteínas pró-inflamatórias, como proteína-1, receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, tradutores de sinal e transcrição de ativadores, bem como a expressão de b-catenina, ciclooxigenase 2, 5-lipoxigenase e nítrico induzível isoforma de óxido sintase, que desempenha um papel fundamental na inflamação. Além disso, atua bloqueando a ligação entre o TNF- α e seu receptor, evitando a perpetuação da inflamação causada por esta citocina (Coelho et al., 2020).

A respeito dos estudos feitos com RCU tratadas com cúrcuma ou usada como terapia adjuvante, sejam estes experimentais ou clínicos, os resultados foram praticamente iguais. Foi constatado que a cúrcuma pode gerar remissão clínica, suprimir a morbidade, melhorar a condição do quadro clínico do paciente, aumentar qualidade de vida, diminuir chances de reincidência da doença e pode servir como alternativa de tratamento sem efeitos colaterais ou adversos significativos (Sadeghi et al., 2019; Simadibrata et al., 2017; Suskind et al., 2013). Ademais, foi descrito que a planta gerou uma diminuição no risco de desenvolvimento de displasias e neoplasias (Sreedhar et al., 2016).

3.2 Tratamento experimental com cúrcuma em animais

Em uma pesquisa de modelo experimental utilizou-se 33 camundongos machos Swiss durante as duas fases de estudos, sendo distribuídos em 15 deles na primeira fase e 18 camundongos na segunda fase, sendo o segundo grupo submetido à indução da RCU e subdivididos em 3 grupos de 6 animais (grupo controle, grupo controle moderado e grupo extrato de cúrcuma farmacêutico), em que foi feita suplementação com cúrcuma durante 30 dias iniciais e no trigésimo dia realizado a indução da RCU com sulfato de sódio dextrana (DSS) a 3% por mais 7 dias, totalizando 37 dias de experimento. Evidenciou-se que o tratamento com o extrato farmacêutico de cúrcuma não evitou alterações como a destruição das criptas de Lieberkuhn, e das células de Paneth, estreitamento e separação da lâmina própria. Todavia, percebeu-se nos grupos tratados, que as lesões estavam restritas à área de indução da RCU sem comprometimento de estruturas adjacentes, indicando proteção parcial com o tratamento (Araújo, 2019).

Esses achados corroboram os encontrados no trabalho de Ung et al. (2009), que identificaram melhora histológica na arquitetura do cólon de animais tratados com *Curcuma longa* L. emulsificada em carboximetil-celulose (CMC). Do mesmo modo, Beloqui et al. (2016), utilizando nanoemulsão de *Curcuma longa* L. em células murinas cultivadas *in vitro* e 54 camundongos *in vivo*, encontraram uma redução do edema submucoso, alterações das estruturas da mucosa e infiltração leucocitária, que resultou em uma melhora significativa no dano histológico do cólon.

Na pesquisa conduzida por Araújo (2019), a cúrcuma foi processada junto a ração ofertada aos animais e realizada uma estimativa da ingestão alimentar, que consistiu na diferença de peso entre a ração ofertada em gramas e a sobra desta, em gramas. Apesar dessa estimativa, não há um controle exato da quantidade de curcumina ingerida, devido ao consumo variável do animal. Já na pesquisa de Ung et al. (2009), houve dosagens exatas da quantidade de curcumina administrada, haja visto que foi realizada gavagem oral (100 μ l/dia) por 14 dias. Entretanto, neste último, diferentemente do primeiro, não houve análises histopatológicas do cólon dos animais, apenas bioquímica, limitando o estudo somente a nível sistêmico e não abrangendo o perfil inflamatório na área da lesão. Portanto, em ambos os estudos há uma limitação. Porém, uma futura pesquisa em que haja união dos dois métodos: dosagens exatas de curcumina administrada, somadas a análises histopatológicas do cólon, poderia trazer resultados novos e contundentes a respeito de qual a melhor posologia para induzir uma resposta anti-inflamatória a nível colônico. De maneira a complementar futuros estudos comparativos, a implementação do uso de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) poderia ser considerada, pois como visto por Beloqui et al. (2016), o uso de NLS demonstrou aumento da deposição de curcumina na mucosa intestinal, permitindo maior absorção e permeabilidade da substância, apresentando melhora no tratamento.

Em um outro estudo com ratos, propriedades farmacocinéticas foram evidenciadas, sugerindo que cerca de 60% de uma dose de curcumina suspensa em água são absorvidos e, além disso, a suspensão em óleo aumenta a fração absorvida.

Cerca de um terço da quantidade administrada por via oral permanece no cólon 24 horas após a dose oral. No entanto, a curcumina inalterada não é detectada na urina ou sangue e não se acumula nos tecidos. Portanto, é provável que a curcumina sofra metabolismo rápido após a absorção nos enterócitos ou no fígado, embora outras vias metabólicas não tenham sido completamente elucidadas. Quando absorvida, é excretada principalmente na bile (Garg et al., 2012). Portanto, como vimos anteriormente, as NLS melhoram a farmacodinâmica da curcumina, tornando-a mais bem absorvida nos enterócitos. Todavia, carece de estudos que comparem a via oral com outras vias, tais como o enema, uma vez que a biodisponibilidade da curcumina após administração via oral é reduzida, devido a vários fatores que limitam sua absorção, como a baixa solubilidade em meio aquoso, instabilidade do pH e permeabilidade intestinal podendo influenciar no resultado do tratamento. (Araújo, 2019; Gupta et al., 2014; Prasad et al., 2014).

A curcumina luminal ou seus derivados, possivelmente têm atividade tópica nas células epiteliais do cólon independentes da absorção sistêmica. Além disso, em estudos em ratos, cobaias, cães e macacos não foram relatados efeitos adversos significativos (Garg et al., 2012). Doses via oral de até 8 g/dia podem ser seguras, além disso, efeitos adversos não foram notados em doses menores que 12 g/dia (Araújo, 2019).

Em um estudo conduzido por Toden et al. (2017), onde foram utilizados 60 animais com RCU induzida por DSS 3%, que foram nutridos durante os sete primeiros dias com curcumina contendo óleos essenciais de cúrcuma (ETO-curcumina) e com cúrcuma padrão em 3 doses (5, 25 e 50 mg/kg de peso), sendo após isso feita a indução com DSS. Este estudo pôde demonstrar evidências relevantes quanto a dose e apresentação da curcumina, em que foi demonstrado que a suplementação com 5, 25 e 50 mg/kg de curcumina padrão apresentou melhoria do índice de atividade da doença -avalia perda de peso corporal, consistência das fezes e hematocrito-, em relação ao grupo controle (com indução por DSS e sem tratamento), com redução de até 1 ponto no índice. Entretanto, o aumento das doses de curcumina padrão não traduziu em melhorias adicionais destes parâmetros. Já a ETO-curcumina, ao aumentar a dose, os parâmetros avaliados têm melhoria adicional, com variação de 3 para 2 no índice de atividade da doença entre a dose de 25 e 50 mg/kg. Ela se mostrou superior à curcumina padrão, que por sua vez foi superior ao não tratamento, corroborando com os achados de estudos citados anteriormente. Isso mostra que a apresentação e veículo da curcumina é de suma importância na eficácia do fitoterápico. Portanto, podemos concluir a partir dessas informações, que aumentos de doses da curcumina padrão podem não trazer melhorias adicionais e a curcumina complexada com lipídios possui melhor biodisponibilidade, tendo melhor bioatividade e o aumento da sua dose pode trazer efeitos benéficos.

Por outro lado, a dieta adicionada com extrato de cúrcuma melhora a motilidade ileal e colônica, sendo que para a cronicidade, a administração de cúrcuma por 14 dias em camundongos, restaura o padrão de motilidade no cólon e no íleo. Assim, uma vez que o reparo da mucosa é alcançado, o efeito miorelaxante da cúrcuma é prevalente em ambos os segmentos intestinais e o seu efeito inibitório nas camadas musculares do cólon é predominante, mostrando que a inibição nas camadas musculares é independente do efeito anti-inflamatório (Aldini et al., 2012). A potência do efeito inibitório da mesma sobre a motilidade intestinal não é poderosa, uma vez que a cúrcuma é uma substância natural e isso deve ser considerado na tradução do modelo animal para a doença humana (Camacho-Barquero et al., 2007).

Há carência de estudos com modelos animais de RCU que abordem tratamento via enema, sendo necessário mais estudos que utilizem esse método no tratamento desta doença, uma vez que a cúrcuma tem absorção e atividade local. É necessário que sejam feitas comparações entre as vias, intervalos e doses de administração para melhor conduta terapêutica. A seguir, a Tabela 1 exemplifica e compara os estudos percorridos anteriormente.

Tabela 1 – Principais resultados encontrados na literatura quanto ao uso da cúrcuma em animais.

<i>Autor</i>	<i>Nº animais</i>	<i>Via</i>	<i>Dose</i>	<i>Tempo</i>	<i>Resultados</i>
Araújo, 2019	18 camundongos	Oral (ração extrato em pó)	Extrato 250 mg/Kg da ração e pó 1g/Kg ração	37 dias	A lesão manteve-se restrita a área de indução da RCU moderada, não havendo comprometimento de estruturas adjacentes, evidenciando proteção parcial; atividade antioxidante e anti-inflamatória, com diminuição de citocinas pró inflamatórias, como INF, TNF e IL-10.
Ung et al., 2009	29 camundongos	Oral (emulsão curcumina/CMC)	Emulsão 2% CMC/ Curcumina 60 mg/ml - dado 200 mg/kg/dia	14 dias	CMC sozinha e CMC+Curcumina reduziram hematoquezia e melhoraram consistência das fezes em relação ao grupo controle; grupo CMC+Curcumina tiveram redução dos níveis de IFN, IL-17 e MPO em relação ao grupo CMC sozinha e controle.
Beloqui et al., 2016	54 camundongos	Nanoestrutura transportadora de lipídios carregadas com curcumina via oral	30 mg de curcumina/g de lipídio	8 dias	Diminuição de MPO (neutrófilos) e TNF-alfa, redução da inflamação.
Toden et al., 2017	60 camundongos	ETO-CURCUMINA via oral	5-25-50mg/Kg de peso corporal de curcumina	7 dias	Não houve alteração da consistência das fezes, mas houve redução do sangramento fecal em relação ao controle. preveniu encurtamento do cólon. alterações esplênicas menores. redução das pontuações histológicas.
Aldini et al., 2012.	Estudo Experimental	Adição de extrato de cúrcuma a dieta na dosagem de	14 dias.	130 camundongos	Restaurou o padrão de motilidade do cólon e no fêo, evidenciando o efeito miorelaxante da cúrcuma em ambos segmentos intestinais e o seu efeito inibitório nas camadas musculares do cólon independente do efeito anti-inflamatório.

Fonte: Arquivo pessoal.

3.3 Tratamento experimental com cúrcuma em humanos

Os estudos em humanos utilizando a curcumina como terapia complementar ao tratamento convencional com 5-ASA, medicamento regularmente prescrito para pacientes com RCU, demonstraram atividade anti-inflamatória considerável. A dosagem da cápsula oral de curcumina variou de 450 mg a 3 g/dia, o uso de NCB-02, um extrato padronizado com 72% de curcumina, 18,08% de desmetoxicurcumina, e 9,42% de bisdemetoxicurcumina como um enema na dosagem de 140 mg/dia também foi relatado, bem como a utilização de cápsulas de uma formulação de curcumina nanomicelar (SinaCurcumin®) em doses de 240 mg/dia. A associação teve duração variável de 4 semanas a 12 meses (Coelho et al., 2020). Os resultados obtidos demonstraram maior proporção de remissões em pacientes tratados com cúrcuma em relação ao grupo controle, além de respostas clínicas significativas, tais como diminuição no número de evacuações, urgência fecal, hematoquezia, bem-estar geral autorrelatado e dores abdominais. Além disso, houve melhora dos padrões endoscópicos, de acordo com os seguintes parâmetros: padrão vascular, presença de eritema, friabilidade da mucosa, erosões, sangramento espontâneo e presença de ulcerações. Corroborando os estudos de Coelho et al. (2020), a combinação da curcumina ao tratamento tradicional evidenciou o aumento da eficácia quando se comparado ao uso da 5-ASA isolada, isso deve-se à semelhança de atuação do fitoterápico com o fármaco que também inibe a via de NF-κB (Simadibrata et al., 2017).

A curcumina nas mesmas dosagens do estudo acima inibiu a ativação da quinase indutora de NF-κB e IKB quinase em células epiteliais intestinais, prevenindo a inflamação do cólon através da infiltração de células T CD4 +, impossibilitando

a ativação de NF- κ B e expressão de RNA mensageiro de citocinas pró-inflamatórias na mucosa colônica, resultando na diminuição da infiltração de neutrófilos, peroxidação lipídica, níveis de óxido nítrico e radicais oxidantes. (Garg et al., 2012).

Não houve diferença estatística significativa na proporção de pacientes com recidiva em 12 meses de acompanhamento. Dez pacientes no grupo da curcumina (22%) tiveram recidiva em comparação com 14 pacientes (32%) no grupo de placebo. O Índice de Atividade Clínica em seis meses foi significativamente menor no grupo da curcumina em comparação com o grupo placebo, bem como o Índice Endoscópico avaliado no mesmo período da atividade clínica, foi significativamente menor no grupo da curcumina do que no grupo do placebo (Grammatikopoulou et al., 2018). Logo, os achados analisados após associação comprovam o papel protetor da curcumina na RCU por meio da regulação de equilíbrio oxidante/antioxidante e da modulação da liberação de algumas citocinas inflamatórias como TNF- α e óxido nítrico (Garg et al., 2012).

O estudo clínico randomizado de Sugimoto et al. (2020), duplo cego, comparou a abordagem da RCU com curcumina versus placebo. A forma utilizada foi o Theracurmin®, na dose de 180 mg uma forma altamente absorvente de curcumina, produzida através de micropartículas de dispersão coloidal de superfície controlada a partir da curcumina natural, tornando-a até 27 vezes mais bem absorvida. Foram incluídos 30 pacientes com RCU com diagnóstico igual ou superior a 2 meses, em que foram randomizados em 2 grupos, Theracurmin® com 20 pacientes, e placebo, com 10 pacientes. Após 12 semanas, parâmetros clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos foram avaliados, e os pacientes que receberam Theracurmin® tiveram melhora clínica e endoscópica significativa, com taxas de remissão de 15%, enquanto o grupo placebo teve remissão de 0%. Ademais, não foram relatados efeitos adversos graves, o que reflete significativo perfil de segurança ao medicamento.

Resultados demonstrados na revisão sistemática de Goulart et al. (2021), demonstraram que o tratamento de pacientes com DII com cúrcuma, em comparação ao placebo, obtiveram resultados positivos na remissão clínica, endoscópica e histológica da doença, principalmente com doses superiores a 450 mg diários, na apresentação oral e enema (Goulart et al., 2020). Além disso, números menores de recaídas no grupo de intervenção foram relatados, em comparação ao grupo controle, também explicitaram maior proporção de remissão no grupo que sofreu as intervenções em relação ao grupo placebo. Respostas clínicas significativas medidas através dos índices de atividade da doença e a da atividade endoscópica também foram explicitadas em quatro dos cinco estudos analisados (Coelho et al., 2020).

A curcumina foi bem tolerada em todos os ensaios clínicos randomizados expostos, ainda que tenha apresentado alguns eventos adversos leves, como: sensação de abdome distendido, náusea e um aumento transitório no número de evacuações. No entanto, uma vez que o ensaio incluiu apenas adultos, a revisão não foi capaz de abordar a eficácia da curcumina na manutenção da remissão em populações pediátricas com RCU. Mais pesquisas são necessárias para confirmar qualquer possível benefício da terapia com curcumina em RCU quiescente (Grammatikopoulou et al., 2018).

É importante mencionar que a eficácia da curcumina foi consistentemente demonstrada em modelos pré-clínicos de colite, bem como em pacientes com RCU, através da regulação negativa das vias NF- κ B e JAK-STAT. Tal estudo, reuniu 50 pacientes, sendo estes divididos em 2 grupos, grupo placebo com 24 indivíduos e grupo cúrcuma com 26, utilizando cápsulas de curcumina na dose de 3g/dia. O desfecho clínico evidenciou que 14 pacientes alcançaram remissão clínica em 4 semanas em comparação ao grupo placebo. Sobre a resposta clínica houve redução de 3 ou mais pontos no SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*), além de remissão endoscópica em 8 pessoas. Os efeitos adversos foram raros (Lang et al., 2017).

Diante disso, a Tabela 2 resume os estudos supracitados a respeito do uso da cúrcuma como terapia associada em seres humanos.

Tabela 2 - Principais resultados encontrados na literatura quanto ao uso da cúrcuma em humanos.

<i>Autor</i>	<i>Tipo estudo</i>	<i>Administração</i>	<i>Tempo</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Resultados</i>
Coelho et al., 2020	Revisão sistemática de 11 estudos.	Extrato cúrcuma 450mg a 3g junto ao tratamento convencional.	4 semanas a 12 meses.	-	Resultados obtidos demonstraram maior proporção de remissões em pacientes tratados com cúrcuma em relação ao grupo controle. Além da diminuição no número de evacuações, urgência fecal, hematoquezia, bem estar-geral autorrelatado e dores abdominais.
Simadibrata et al., 2017.	Revisão sistemática de 49 artigos.	Extrato de cúrcuma na dose mínima de 2 g e máxima de 3g.	1 a 12 meses.	-	A combinação da curcumina ao tratamento tradicional, evidenciou aumento da eficácia quando se comparado ao uso da 5-ASA isolada.
Garg, et al., 2012.	Revisão bibliográfica de um estudo	Extrato de cúrcuma 2g junto ao tratamento tradicional.	6 a 12 meses.	89 pacientes	Inibiu a ativação da quinase indutora de NF-kB e IKB quinases em células epiteliais intestinais, prevenindo a inflamação do colón.
Grammatikoupoulou et al.,2018.	Revisão sistemática de 4 estudos.	Adição do extrato de cúrcuma na dose de 150 mg a 3 g, juntamente com o tratamento convencional.	4 semanas a 6 meses.	241 pacientes.	Não demonstrou diferença estatísticas significativas na proporção de pacientes com recidiva, entretanto o índice de atividade clínica no período foi significativamente menor no grupo curcumina comparado ao grupo placebo.
Sugimoto et al.,2020.	Estudo clínico randomizado duplo cego.	Utilização da cúrcuma na forma de micropartículas de dispersão coloidal de superfície controlada, na forma de Theracurmin ® na dose de 180 mg.	12 semanas.	30 pacientes	Mostrou melhoras evidentes nos parâmetros endoscópicos com redução de taxas de remissão de 15% em pacientes em uso do Theracurmin®, enquanto o grupo placebo não teve remissão. Além de não relatar efeitos adversos graves na atividade do medicamento.
Lang et al., 2015.	Estudo clínico randomizado, duplo cego.	Capsulas de curcumina na dose de 3 g/dia.	1 mês.	50 pacientes.	O desfecho clinico evidenciou que 14 pacientes alcançaram remissão clínica em 4 semanas em comparação ao grupo placebo. Sobre a resposta clinica houve redução de 3 ou mais pontos no SCCAI, além de remissão endoscópica em 8 pessoas. Os efeitos adversos foram raros.
Goulart et al., 2020.	Revisão sistemática	Doses superiores a 450 mg diárias.	-	-	Demonstrou que pacientes com DII em uso de cúrcuma apresentaram redução da expressão de IL e TNF, além disso reduz o nível de espécies reativas de oxigênio.

Fonte: Arquivo pessoal

4. Conclusão

Os estudos aqui abordados a respeito do uso da cúrcuma no manejo da RCU, mostraram resultados promissores, com diminuição da atividade inflamatória da doença, aumento da atividade antioxidante da mucosa lesada, e melhora dos padrões clínicos e endoscópicos da doença.

Considerando que a curcumina, principal elemento presente no gênero cúrcuma, é um botânico prontamente disponível em nosso meio, seguro, de baixo custo, e com toxicidade quase nula frente aos tratamento medicamentoso convencional, o qual tem elevado custo e ampla variedade de efeitos adversos, há grande necessidade de reconhecê-la como alternativa terapêutica e incentivar pesquisas que explorem sua eficácia clínica, individualmente ou como um tratamento adjuvante, para controlar e / ou tratar a RCU, melhorando, assim, a qualidade de vida geral para pacientes portadores desta doença inflamatória.

Por outro lado, há carência de novos estudos que abordem o uso de outras espécies de mesmo gênero no tratamento da RCU, como a *Curcuma zedoaria* ou até mesmo outros fitoterápicos. Faz-se necessário, também, pesquisas que utilizem outras vias de administração do extrato de fitoterapia, considerando que a planta discutida, apresenta maior absorção e ação específica quando aplicada diretamente na lesão. Um exemplo de via que merece maior destaque é o Enema, isto é, aplicação retal da terapêutica estipulada. Ademais, é preciso mais estudos clínicos com seres humanos e com maior diversidade no intervalo de tempo de realização da pesquisa, para avaliarmos com mais precisão o efeito a longo prazo dessa nova modalidade de tratamento, a incidência de efeitos colaterais e o monitoramento de recidivas. Desta maneira, é importante que sejam feitas pesquisas que se beneficiem disto para a redução das fragilidades encontradas nas metodologias de alguns estudos.

Referências

- Adams, S. M., & Bornemann, P. H. (2013). Ulcerative colitis. *American family physician*, 87(10), 699–705. PMID: 23939448
- Aldini, R., Budriesi, R., Roda, G., Micucci, M., Ioan, P., D'Errico-Grigioni, A., Sartini, A., Guidetti, E., Marocchi, M., Cevenini, M., Rosini, F., Montagnani, M., Chiarini, A., & Mazzella, G. (2012). Curcuma longa extract exerts a myorelaxant effect on the ileum and colon in a mouse experimental colitis model, independent of the anti-inflammatory effect. *PLoS one*, 7(9), 446-450. doi: 10.1371/journal.pone.0044650
- Araújo, O. R. P. (2019). *Avaliação da capacidade antioxidante e anti-inflamatória da Curcuma longa, em diferentes tecidos de camundongos saudáveis e/ou com colite ulcerativa moderada induzida por sulfato de sódio dextrana*. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil.
- Baliga, M. S., Joseph, N., Venkataranganna, M. V., Saxena, A., Ponemone, V., & Fayad, R. (2012). Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. *Food & function*, 3(11), 1109–1117. doi: 10.1039/c2fo30097d
- Beloqui, A., Memvanga, P. B., Coco, R., Reimondez-Troitiño, S., Alhouayek, M., Muccioli, G. G., Alonso, M. J., Csaba, N., de la Fuente, M., & Prétat, V. (2016). A comparative study of curcumin-loaded lipid-based nanocarriers in the treatment of inflammatory bowel disease. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 143, 327–335. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.038
- Biblioteca Prof. Paulo de Carvalho Mattos (2015). *Tipos de Revisão de Literatura*. Faculdade de Ciências Agrônomicas UNESP, Botucatu. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf>
- Camacho-Barquero, L., Villegas, I., Sánchez-Calvo, J. M., Talero, E., Sánchez-Fidalgo, S., Motilva, V., & Alarcón de la Lastra, C. (2007). Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *International immunopharmacology*, 7(3), 333–342. doi: 10.1016/j.intimp.2006.11.006
- Coelho, M. R., Romi, M. D., Ferreira, D., Zaltman, C., & Soares-Mota, M. (2020). The Use of Curcumin as a Complementary Therapy in Ulcerative Colitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Nutrients*, 12(8), 2296. doi: 10.3390/nu12082296
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M., Rentería, J. M. & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428-431. doi: 10.1590/S0100-69912007000600012
- Correia A. M. R. & Mesquita A (2014). *Mestrados e Doutoramentos*. Porto: Vida Economica Editorial, 2ª edição, 217-218.
- Garg, S.K., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., & Moss, A. C. (2012). Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, CD008424. doi: 10.1002/14651858.CD008424.pub2
- Goulart, R. A., Barbalho, S. M., Lima, V. M., Souza, G. A., Matias, J. N., Araújo, A. C., Rubira, C. J., Buchaim, R. L., Buchaim, D. V., Carvalho, A., & Guiguer, É. L. (2021). Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. *Journal of medicinal food*, 24(7), 675–685. doi: 10.1089/jmf.2020.0129

- Grammatikopoulou, M. G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Asteriou, E., Forbes, A., & Bogdanos, D. P. (2018). Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *10*(11), 1737. doi: 10.3390/nu10111737
- Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Deshmukh-Taskar, P., Hinojosa, M., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of biochemistry and biophysics*, *559*, 91–99. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.006
- Kadri, C. J., Pereira, J. A., Campos, F. G., Ortega, M. M., Bragion, C. B., & Martinez, C. A. (2017). Anti-inflammatory effects of enemas containing an oily extract of curcumin in an experimental model of diversion colitis. *Histology and histopathology*, *32*(2), 161–169. doi: 10.14670/HH-11-783
- Kampa, K. C., Morsoletto, D. B. G., Loures, M. R., Pissaiá Junior, A., Nones, R. B., & Ivantes, C. A. P. (2017). Importance of measuring levels of infliximab in patients treating inflammatory bowel disease in a Brazilian cohort. *Arquivos de Gastroenterologia*. *54*(4), 333-337. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-41.
- Klotz, C.; Barret, M.; Dhooge, M.; Oudjit, A.; Chaussade, S.; Coriat, R.; & Abitbol, V. (2015). Rectocolite hémorragique: conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *La Presse Médicale*, *44*(2), 144-149. doi : 10.1016/j.lpm.2014.06.025
- Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, *57*(13), 2889–2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195
- Lang, A., Salomon, N., Wu, J. C., Kopylov, U., Lahat, A., Har-Noy, O., Ching, J. Y., Cheong, P. K., Avidan, B., Gamus, D., Kaimakliotis, I., Eliakim, R., Ng, S. C., & Ben-Horin, S. (2015). Curcumin in Combination with Mesalamine Induces Remission in Patients with Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *13*(8), 1444–9. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.019
- Lima, A. M.; Nascimento, C. H. C.; Santos, C. H. M.; Dourado, D. M.; Siqueira, G. E. C.; Rigo, G. M.; Bernardi, L. U.; Leonel, P. O. S.; Matias, R.; Ferreira, V. C.; & Souza, V. C. P. (2019). Eficácia da Curcuma Longa no Tratamento da Colite de Desuso em Ratos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (ABCD)*, *32*(3), e1456. doi: 10.1590/0102-672020190001e1456
- Malik T. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *The Surgical clinics of North America*, *95*(6), 1105–1122. doi: 10.1016/j.suc.2015.07.006
- Moretes, D. N. & Geron, V. L. M. G. (2019). Os benefícios medicinais da curcuma longa l. (açafraão da terra). *Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente*, *10*(1), 106–114. doi: 10.31072/rcf.v10iedesp.767
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, *380*(9853), 1606–1619. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0
- Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment*, *46*(1), 2–18. doi: 10.4143/crt.2014.46.1.2
- Sadeghi, N., Mansoori, A., Shayesteh, A., & Hashemi, S. J. (2020). The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. *Phytotherapy research: PTR*, *34*(5), 1123–1133. doi: 10.1002/ptr.6581
- Sehgal, P., Colombel, J. F., Aboubakr, A., & Narula, N. (2018). Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *47*(12), 1597–1609. doi: 10.1111/apt.14688
- Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Caprilli, R., Colombel, J. F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D. P., Karban, A., Loftus, E. V., Jr, Peña, A. S., Riddell, R. H., Sachar, D. B., Schreiber, S., Steinhart, A. H., Targan, S. R., Vermeire, S., & Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, *19 Suppl A*, 5–36. doi: 10.1155/2005/269076
- Simadibrata, M., Halimkesuma, C. C., & Suwita, B. M. (2017). Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review. *Acta medica Indonesiana*, *49*(4), 363–368. Disponível em: <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/520/pdf>
- Sreedhar, R., Arumugam, S., Thandavarayan, R. A., Karuppagounder, V., & Watanabe, K. (2016). Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease. *Drug discovery today*, *21*(5), 843–849. doi: 10.1016/j.drudis.2016.03.007
- Sugimoto, K., Ikeya, K., Bamba, S., Andoh, A., Yamasaki, H., Mitsuyama, K., Nasuno, M., Tanaka, H., Matsuura, A., Kato, M., Ishida, N., Tamura, S., Takano, R., Tani, S., Osawa, S., Nishihira, J., & Hanai, H. (2020). Highly Bioavailable Curcumin Derivative Ameliorates Crohn's Disease Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Journal of Crohn's & colitis*, *14*(12), 1693–1701. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa097
- Suskind, D. L., Wahbeh, G., Burpee, T., Cohen, M., Christie, D., & Weber, W. (2013). Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *56*(3), 277–279. doi: 10.1097/MPG.0b013e318276977d
- Teixeira, F. V., & Saad-Hosne, R. (2015). Management of ulcerative colitis: a clinical update. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, *35*(4), 230-237. doi: 10.1016/j.jcol.2015.08.006
- Teixeira, F. V.; Saad-Hosne, R.; Carpi, M. R.; Teixeira, A. C. A.; & Júnior, P. T. (2008). Infliximabe no tratamento inicial da retocolite ulcerativa moderada e grave. Terapia top down: relato preliminar. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, *28*(3), 289-293. doi: 10.1590/S0101-98802008000300003
- Toden, S., Theiss, A. L., Wang, X., & Goel, A. (2017). Essential turmeric oils enhance anti-inflammatory efficacy of curcumin in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Scientific reports*, *7*(1), 814. doi: 10.1038/s41598-017-00812-6

Ung, V. Y., Foshaug, R. R., MacFarlane, S. M., Churchill, T. A., Doyle, J. S., Sydora, B. C., & Fedorak, R. N. (2010). Oral administration of curcumin emulsified in carboxymethyl cellulose has a potent anti-inflammatory effect in the IL-10 gene-deficient mouse model of IBD. *Digestive diseases and sciences*, 55(5), 1272–1277. doi: 10.1007/s10620-009-0843-z

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1756–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2

Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2018). Recent advances and emerging therapies in the non-surgical management of ulcerative colitis. *F1000Research*, (7), 1207. doi :10.12688/f1000research.15159.1

Yamamoto-Furusho, J. K., Gutiérrez-Grobe, Y., López-Gómez, J. G., Bosques-Padilla, F., Rocha-Ramírez, J. L., & Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (2018). The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 83(2), 144–167. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.08.006