



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

IORRANA RIBEIRO DO NASCIMENTO

A INFLUÊNCIA DO CÂNCER GÁSTRICO
NA DEFICIÊNCIA DA VITAMINA B12

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo
científico ao UNICEUB como
requisito parcial para conclusão do
Curso de Bacharelado em
Biomedicina, sob orientação da Profa.
Dra. Ana Cláudia Souza

BRASÍLIA

2016

A influência do câncer gástrico na deficiência da vitamina B12

Iorrana Ribeiro do Nascimento¹
Ana Claudia de Souza²

Resumo

O câncer gástrico é a doença mais comum em países em desenvolvimento, e atinge mais indivíduos do sexo masculino. Com as alterações que ocorrem no estômago em decorrência do tumor maligno a secreção do fator intrínseco fica prejudicada, diminuindo a absorção da vitamina B12. Sabe-se que a gastrectomia, é considerada o tratamento mais eficiente para este tipo de neoplasia, mas pode contribuir para a deficiência desta vitamina no organismo. O trabalho tem como objetivo descrever a influência do câncer gástrico na deficiência da vitamina B12, além de alertar sobre as principais consequências hematológicas dessa hipovitaminose para o organismo. O trabalho consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativa, utilizando as bases de dados como Scielo, PubMed, Google acadêmico, além do INCA, Sociedade Brasileira de Cancerologia e livros, com publicações entre os anos de 1990 a 2015. Com a diminuição da vitamina B12, pode ocorrer a instalação de anemia megaloblástica, agravando ainda mais o quadro do paciente. A avaliação por meio de exames laboratoriais e clínicos é muito importante para evitar o agravamento do quadro desses indivíduos.

Palavras chave: câncer gástrico, vitamina B12, gastrectomia, anemia megaloblástica

The influence of gastric cancer in vitamin B12 deficiency

Abstract

Gastric cancer is a common disease in developing countries, which affects more males. With the changes that occur in the stomach as a result of malignant tumor secretion of intrinsic factor is impaired, reducing the absorption of vitamin B12. It is known that the gastrectomy, the most effective treatment for this type of tumor is considered, but may contribute to the deficiency of this vitamin in the body. The study aims to describe the influence of gastric cancer Disability vitamin B12, and warn the main hematologic consequences of hypovitaminosis to the body. The work consists of a narrative type of literature review, using the databases PubMed and Scielo, google scholar, in addition to INCA, the Brazilian Society of Oncology and books, publications between the years 2005 to 2015. The decrease in vitamin B12 may occur megaloblastic anemia installation, further aggravating the condition of the patient. The evaluation through laboratory and clinical examination is very important to prevent further picture of these individuals.

Keywords: Gastric cancer, B12 vitamin, gastrectomy, megaloblastic anemia

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. yorranaribeiro061@gmail.com

² Odontóloga. Doutora em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília, UnB. Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília. ana.anitapatos@gmail.com

AGRADECIMENTO

Ao está prestes a concluir esta etapa da minha vida gostaria de agradecer imensamente a todas as pessoas que de maneira distintas puderam dar sua contribuição para que eu realizasse um dos meus maiores sonhos.

Primeiramente agradeço a Deus por minha vida, pela saúde, sabedoria e força que me foi dada para que pudesse superar todas as dificuldades encontradas ao longo do caminho e seguir firme em busca do meu objetivo.

A meus pais Francisco de Assis e Glória Ribeiro, pelos ensinamentos passados. Graças a vocês soube ter discernimento e juízo em minha vida. Serei eternamente grata pela educação, conselhos, apoio, proteção, incentivo e até as broncas, tudo isso de alguma forma me fez crescer e querer ser como vocês, guerreiros, de grande coração, que nunca mediram esforços para conceder o melhor para seus filhos. O que me fortalece todos os dias nessa distância é saber que todo final de semestre tenho uma casa para descansar e poder chamar de minha. Mãe e pai amo vocês mais que tudo em minha vida!

Ao meu namorado Gilberto, que entrou em minha vida e me proporcionou muitas coisas maravilhosas. Desde o início estive me apoiando e torcendo por mim. Te agradeço imensamente, não só por ter ficado ao meu lado, mesmo com a distância, mas por contribuir com o meu crescimento como mulher e como pessoa, sendo sempre sincero e conselheiro. Toda forma de agradecimento será pouca diante de tudo que já fez por mim. Espero ter você sempre comigo, pois és essencial em minha vida. Te amo!

A professora Leci Ribeiro, agradeço-te pelas portas que me abriu, para que pudesse entrar na Universidade em Salvador. Deixo aqui o meu grande reconhecimento pela grande mulher que és.

Ao meu irmão Igor Ribeiro, que desde o início está ao meu lado, dividindo apartamento, compartilhando conhecimentos, planejando e sonhando com um futuro próximo onde esperamos colher os frutos do nosso esforço. Obrigada por alguns conselhos e por ser a minha família nesse lugar bem distante da nossa verdadeira casa. Saiba que amo você!

Agradeço ao meu irmão mais novo, Ivo Silva, pela companhia durante o tempo que moramos juntos, mesmo sendo impaciente e brigona aprendi com você que essas características não nos levam a nada. Obrigada pelas histórias contadas, os favores feitos e acima de tudo por ser irmão. Eu sei que você me ama e eu também amo você.

E não poderia deixar de agradecer a minha orientadora Professora Dra. Ana Claudia Souza, por toda dedicação e paciência durante as orientações, foram através das suas críticas durante as correções que conseguir atingir o meu objetivo neste trabalho. Deixo aqui o meu reconhecimento e admiração pela grande profissional que és. Obrigada!

Sou grata a todas as pessoas (professores, colegas, amigos, conhecidos) que durante a longa jornada da graduação passaram pela minha vida e de alguma forma foram capazes de contribuir para meu o meu crescimento, mesmo com um simples gesto de “bom dia,” “boa tarde,” ou “boa noite”, demonstrando que educação é a base de tudo, mesmo com apenas um sorriso expressando simpatia ou verdadeira alegria, me fizeram acreditar no que diz a música “mesmo que a vida não esteja assim tão boa, um sorriso ajuda a melhorar”. Tenho imensa gratidão por todos os professores, que com seu jeito humano e profissional de ser me estimulou a pensar no tipo de profissional que devo ou não ser. Agradeço até mesmo aqueles que criticaram ou subestimaram o meu potencial, isso me fez lutar ainda mais para realizar a primeira etapa do meu sonho. Em fim, agradeço a todos que “deixaram um pouco de si e levaram um pouco de mim” me fazendo entender que em cada fase das nossas vidas “aprender” é sobreviver.

*A Deus, porque dele,
Por ele, e para ele
São todas as coisas...*

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença genética caracterizada pela proliferação descontrolada e desordenada de células anormais que possuem uma capacidade invasiva, pois tem potencial de disseminação por vários tecidos do corpo (ESTELLER et al., 2002). A principal causa está associada a fatores genéticos juntamente com fatores ambientais, sendo que este último pode ser de vários tipos, como radiação, sedentarismo, obesidade, cigarro, infecções por vírus, bactérias e parasitas, erros alimentares, entre outros (GARÓFOLO et al., 2004).

O desenvolvimento do tumor se dá por algumas etapas que estão relacionadas com um conjunto de mutações no DNA das células. Tais mutações são capazes de modificar a expressão dos genes supressores e dos proto-oncogenes que conseguem manter o equilíbrio celular, quando esse equilíbrio não ocorre por conta de diversas mutações, os genes citados não se expressam da forma adequada causando crescimento desordenado das células e conseqüentemente formação do tumor (LAI; SHIELDS, 1999; MORIN et al., 2006).

Dentre os vários tipos de neoplasias existentes no mundo, no ano de 2002 o mais comum era o câncer de pulmão, seguido pelo câncer do trato gastrointestinal, tendo este o esôfago, estômago, cólon e reto os principais órgãos afetados (FERNANDES et al., 2002). O estômago é um dos principais órgãos do trato gastrointestinal que infelizmente é acometido por tumores malignos, como prova disso o Instituto Nacional do Câncer demonstrou que no ano de 2012 surgiu cerca de 1 milhão de casos de câncer de estômago no mundo, sendo que 70% deles ocorreram em países que estão se desenvolvendo e principalmente nos homens, tornando-se o quinto tipo mais comum no mundo neste ano (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014).

O INCA também revelou dados mais recentes sobre os novos casos dessa patologia no Brasil, prevendo que para este ano de 2016 teriam aproximadamente 12.920 casos a mais em homens e 7.600 a mais em mulheres, configurou-se então como a 4º causa de câncer mais frequente no sexo masculino e a 5º no sexo feminino (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

O câncer gástrico até então é considerado um dos principais tipos de câncer no mundo em decorrência dos seus índices de mortalidade (WAITZBERG, 2004). São vários os fatores que contribuem para o desenvolvimento de um tumor maligno no

estômago, dentre os quais são os fatores externos, genéticos e ainda a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (MISZPUTEN, 2007; CUPPARI, 2005).

Dentre os fatores predisponentes ao câncer de estômago, pode-se destacar o atrofiamento da mucosa gástrica e a insuficiência de várias secreções do estômago, inclusive a de fator intrínseco, que muitas vezes é mais recorrente em adultos (HENRY, 1999). Metade dos pacientes com gastrite atrófica multifocal normalmente tendem a progredir para o câncer estomacal, enquanto que os indivíduos que possuem a inflamação gástrica atrófica do corpo do estômago acabam desenvolvendo anemia e acloridria em estados mais avançados da doença e por isso acabam tendo mais chances de desenvolver câncer do estômago (BARBOSA, 2011). Para Zago e Malvezzi (2001), toda modificação que ocorrer no método de absorção no trato gastrointestinal levará a carência de vitamina B12. Papini-Berto e Burini (2001), relataram também que caso ocorram alterações no órgão estomacal o processo digestivo e absorptivo é danificado, afetando a absorção nutritiva dos alimentos.

Quando a habilidade de absorção da vitamina B12 pelo organismo está prejudicada o indivíduo tende a desenvolver anemia (MARTINEZ et al., 2010), isso ocorre porque esse nutriente ajuda a formar a molécula de DNA, por isso quando seus níveis se encontram diminuídos no organismo ocorrem erros na divisão celular e problemas na maturação dos eritrócitos (GUYTON; HALL, 2011). Além da anemia que é uma modificação hematológica caracterizada pela redução de hemoglobina no corpo ocorre também aumento de neutrófilos com grande quantidade de seguimentos (REFSUN, 2001; STABLER, 1990), presença de células na medula óssea com maturidade irregular (ALLEN, 1993), podendo perceber-se também redução no número de plaquetas (REFSUN, 2001; ALLEN, 1993).

Segundo Linhares, Lourenço, Sano (2005), a ressecção gástrica é um procedimento cirúrgico essencial para a terapia do câncer gástrico. Porém, com este método a vitamina B12 não consegue ser absorvida, provocando um quadro de anemia megaloblástica.

Conforme se passam as etapas do câncer gástrico, seguidas do tratamento por ressecção gástrica, algumas mudanças podem ocorrer no corpo do paciente, sendo a baixa absorção de nutrientes e sua falta no organismo um dos principais fatores causadores de mortalidade e morbidade (CANDELA et al., 2003; RAVASCO et al., 2006). Dentre esses nutrientes, há relevância a vitamina B12 cuja absorção depende da produção do fator intrínseco produzido pelo estômago. Portanto, torna-se importante o

conhecimento da associação do câncer do estômago e hipovitaminose de B12, para que durante os procedimentos terapêuticos da doença, possam ser tomadas medidas preventivas relacionadas à deficiência de B12 e suas consequências nos pacientes portadores da doença.

Nesse contexto o objetivo do presente estudo é descrever a influência do câncer gástrico na deficiência da vitamina B12, além de alertar sobre as principais consequências hematológicas desta hipovitaminose para o organismo.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativa ou tradicional. Trata-se de um modelo de revisão na qual se utilizam publicações com o objetivo de fazer uma descrição e uma discussão sobre algum tema durante o andamento do trabalho, perante uma opinião teórica ou contextual (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004). As bases de dados utilizadas foram a Scielo, PubMed, Google acadêmico, além do INCA, Sociedade Brasileira de Cancerologia e Livros nos idiomas português, inglês e espanhol, considerando os anos de 1990 até 2015. As palavras-chave utilizadas foram: câncer gástrico, vitamina B12, gastrectomia, e anemia megaloblástica. Os critérios utilizados para incluir as informações pesquisadas têm relação com os dados descritos, sendo eles sobre o câncer do estômago e sua influência na deficiência da vitamina B12 e as consequências hematológicas que isso provoca, além dos dados epidemiológicos.

3. DESENVOLVIMENTO

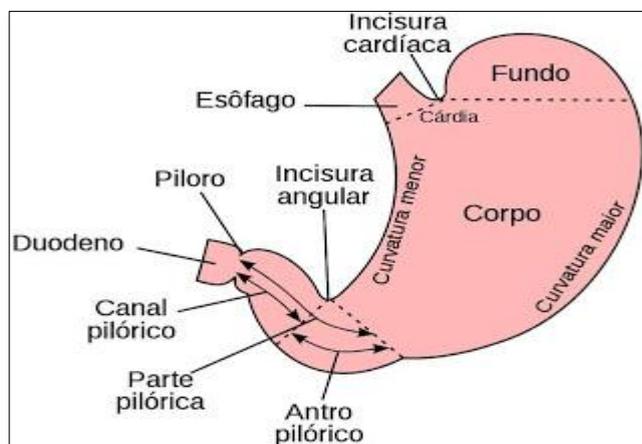
3.1- Fisiopatologia do estômago

O estômago é o órgão situado logo depois do esôfago de acordo com o percurso realizado pelo bolo alimentar no trato digestivo. Ele funciona como uma espécie de reservatório sendo capaz de guardar por algum tempo os alimentos que foram ingeridos durante a refeição, para que posteriormente possam ser fracionados quimicamente e misturados à secreção gástrica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2011).

Vários processos fisiológicos que ocorrem dentro do estômago são possíveis devido ao fato deste possuir vários nervos extrínsecos e neurônios que fazem parte do sistema nervoso entérico. Os nervos que possuem um efeito simpático têm o potencial de impedir que ocorra a mobilidade do músculo liso e das secreções gástricas, já o efeito parassimpático promove um estímulo totalmente oposto (LEVY; KOEPPEN; STANTON, 2006).

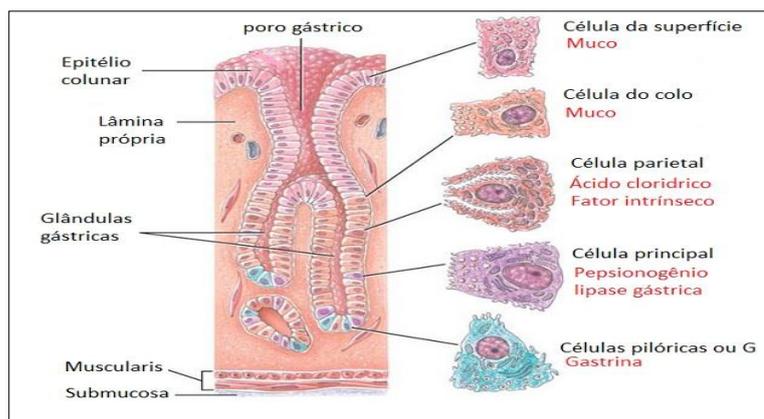
A mucosa estomacal possui três divisões: mucosa da cárdia, do corpo e antral (Figura1). A mucosa do corpo do estômago é constituída pelas células principais, parietais e células mucosas, além de conter células endócrinas de tipos diferenciados (Figura 2). As células parietais produzem o ácido clorídrico, componente indispensável para dar início ao processo de digestão (KELLY, 1993). O pepsinogênio que também ajuda no processo digestório é uma enzima inativa que é secretada por células principais, mas, logo é transformado em pepsina, uma enzima ativa que ajuda na degradação das proteínas. Supõe-se que no período da fase gástrica o estômago secreta aproximadamente 60% de pepsinogênio e ácido clorídrico (MOURÃO JÚNIOR; ABRAMOV, 2011).

Figura 1. Anatomia do estômago



Fonte: Adaptada de Cursos iped, 2015.

Figura 2. Função das células estomacais.



Fonte: Adaptada de Medicina Geriátrica, 2013.

Para GUYTON (1992 apud RODRIGUES, 2007, p. 28) no momento que o estômago recebe o alimento tem início a etapa gástrica da liberação ácida. Nesta etapa é liberada cerca de 2/3 da secreção gástrica para ajudar na degradação do alimento ingerido, além de ser esta fase a encarregada de liberar grande parte de toda a secreção gástrica do dia. Durante esse mesmo período o suco gástrico fica sendo liberado até o momento que o alimento se encontra no estômago. A gastrina é o hormônio mais importante que atua nesta fase.

As células parietais do estômago produzem o fator intrínseco, que é uma glicoproteína que irá formar uma forte ligação com a vitamina B12, protegendo-a da degradação promovida pelo suco gástrico, e possibilitando assim a absorção pelo intestino delgado, por meio do processo de pinocitose. Entretanto quando o estômago não secreta o fator intrínseco a vitamina B12 tem suas concentrações diminuídas no corpo, por não ser absorvida adequadamente pelo intestino (GUYTON; HALL, 2011). Assim, o fator intrínseco é indispensável para que a vitamina B12 seja absorvida. Sua ausência pode estar associada a atrofia gástrica e a carência de secreção estomacal (PANIZ et al., 2005).

Existem alguns elementos capazes de alterar o processo que controla a liberação da secreção gástrica, dentre esses elementos estão alguns tipos de medicamentos que conseguem inibir a secreção ácida deste órgão. Além desse fator existem vários outros que por mecanismos distintos também são capazes de interferir na liberação da secreção ácida estomacal, entre eles estão: cirurgias como a de ressecção gástrica, contaminação

pela bactéria *Helicobacter pylori* e alguns tipos de tumores (FARINATI, 1993; NEWTON, 2005).

Quando a secreção ácida estomacal se encontra diminuída ou ausente configura-se um quadro de hipocloridria ou acloridria, de modo respectivo. As concentrações reduzidas deste ácido afetam a habilidade do estômago em se defender de infecções, além de afetar o processo de absorção de diversas substâncias pelo intestino, já que este ácido permite que elementos possam se dissociar de proteínas carreadoras ou modificar seu aspecto iônico para ficarem disponíveis para serem absorvidas. Um exemplo é a vitamina B12 que é uma substância ligada a proteínas alimentares e que para ser absorvida necessita da ação dos ácidos estomacais para se dissociar das mesmas. Quando presente no estômago esta vitamina tende a se desprender da proteína por ação da pepsina e do ácido gástrico (ANDRÈS, 2004; MARCUARD, 1994).

A acloridria e a hipocloridria são duas condições clínicas que quando causadas por utilização de fármacos ou por algum outro fator permite que o pH estomacal fique suscetível ao desenvolvimento de colônias de microorganismo, possibilitando a contaminação pela *Helicobacter pylori*, bactéria essa que ocasiona uma inflamação crônica na parede do estômago, contribuindo para formação da gastrite atrófica, com conseqüente surgimento de pontos de metaplasia que evoluem para displasia, antecedendo assim o surgimento de um tumor maligno (GOMESCARNEIRO; RIBEIRO-PINTO; PAUMGARTTEN, 1997; MISZPUTEN, 2007).

Dentre as patologias que acometem o estômago e que podem desencadear um câncer neste órgão, a gastrite tem uma importante relevância. Ela é um dos principais distúrbios gástricos, definida como uma inflamação na parede do estômago, que na maioria das vezes está associada à infecção por bactéria, mas que pode ser causada também pela ingestão de álcool e aspirina, que são substâncias que agredem a mucosa desse órgão. Ela pode ser muito grave quando persiste por muito tempo, já que pode acabar atrofiando completamente a parede estomacal ou ainda adentrar-se de forma profunda na mesma. Porém, pode não ter muita gravidade quando atinge somente a superfície da parede interna do estômago. Quando a inflamação da mucosa gástrica é classificada como crônica, as paredes internas do estômago em várias pessoas tende a sofrer um atrofiamento, com conseqüente diminuição da liberação das substâncias digestivas, o que pode levar a um quadro de acloridria (GUYTON; HALL, 2011).

Com a instalação de um quadro de gastrite atrófica, o indivíduo fica susceptível a desenvolver anemia macrocítica (MONGIN, 1993), isso vai ser possível devido ao

comprometimento da parede gástrica que possibilita a perda de secreções do estômago, como por exemplo, o ácido clorídrico. As mesmas células que liberam esse ácido, também produzem o fator intrínseco, que é essencial para a absorção da vitamina B12, já que não permite que a mesma seja degradada pelas substâncias contidas na secreção estomacal. Desta forma, este tipo de gastrite permite que poucas concentrações da vitamina B12 sejam absorvidas. Tal fato interfere na maturação dos eritrócitos, já que a B12 participa da formação do DNA, e por isso pode levar ao quadro de anemia perniciosa (GUYTON; HALL, 2011).

A anemia perniciosa, algumas vezes é chamada de gastrite auto imune, pois em muitos indivíduos que apresentam esse tipo de inflamação pôde ser observada presença de anticorpos que reagem contra as células parietais do estômago, podendo causar sua destruição. Diante de tal fato esse tipo de gastrite pode ser caracterizado por atrofiamento das glândulas estomacais levando a carência do fator intrínseco e uma quantidade insuficiente de vitamina B12 no corpo. Em todo caso as pessoas com esse modelo de inflamação possuem chances de evoluir para a formação de tumor maligno. (REVISTA DE GASTROENTEROLOGIA, 2001).

A úlcera péptica é descrita como uma patologia crônica que forma lesões na mucosa gástrica, deste modo sua causa está relacionada a uma desproporção dos elementos que agredem e preservam esta estrutura interna do estômago (NIETO, 2012).

São diversos os fatores que contribuem para formação das úlceras, dentre eles podem ser citados, a nicotina e o álcool, isso porque são capazes de elevar as concentrações ácidas do estômago, além de diminuir ou impedir a liberação de bicarbonato e da substância mucosa. Não são somente esses fatores ambientais que podem contribuir para formação dessa doença, existem outras causas, como a genética e a contaminação pela bactéria *Helicobacter pilory*, já que esse microorganismo tem o potencial de atacar a parede estomacal provocando liberação do ácido hidrocloreídrico (LAFORTUNA et al., 2004). O uso de anti-inflamatórios não esteróides como a aspirina, por exemplo, também é um fator causador (GUYTON; HALL, 2011).

3.2- Fisiologia e características da vitamina B12

Segundo Zago e Malvezzi (2001), a cianocobalamina, mais conhecida como vitamina B12 é um composto hidrossolúvel pertencente a classe das cobalaminas. Fairbanks (1998) e Klee (2000), descreveram que este grupo da qual a vitamina B12 faz

parte tem em sua composição uma espécie de anel conhecido como tetrapirrólico, que rodeia o átomo de cobalto. A família cobalamina pode vir a ter diversos ligantes, como o cianeto denominado (cianocobalamina), hidroxil (hidrocobalamina) ambos referem-se a vitamina B12, além do metil (metilcobalamina) presente principalmente no soro e S-deoxiadenosina (deoxiadenosilcobalamina) que prevalece especialmente no citoplasma.

Este tipo de vitamina pode ser encontrada em tecidos animais, embora seja produzida unicamente por microrganismos (PANIZ et al., 2005), portanto, a forma de adquirir essa vitamina é por meio da ingestão de alimentos derivados de animais, como por exemplo carne bovina, leite, ovos, peixe e até os frutos do mar (FORRELLAT et al., 1999).

A vitamina B12 pode ser absorvida de duas maneiras, por meio do fator intrínseco, ou através de difusão passiva, neste último caso tal fator não precisa estar presente. Porém quando esse processo ocorre por associação ao fator intrínseco ele se torna um método ativo, sendo necessário que o estômago, o fator intrínseco, as enzimas do pâncreas e a porção terminal do íleo estejam em bom funcionamento (COZZOLINO, 2005).

Quando a vitamina B12 chega ao estômago ela é liberada da proteína do alimento por influência do ácido gástrico e da pepsina. Após ocorrer essa liberação a vitamina vai se ligar a uma macromolécula denominada R que é produzida pelo estômago e também pela saliva, posteriormente irá ocorrer uma quebra deste componente por meio da atividade pancreática. Desta forma a vitamina B12 se ligará ao fator intrínseco, que quando passar sobre uma determinada parte do intestino será absorvida pela parede do órgão (DIEZ-EWALD et al, 1997; COZZOLINO, 2005). Havendo algum tipo de anormalidade no método de absorção, os níveis de vitamina B12 sofrerão redução (ZAGO; MALVEZZI, 2001).

Depois de ser absorvida a vitamina B12 vai se ligar a transcobalamina, que transportará a B12 levando-a aos demais órgãos do corpo. O fígado será responsável pela depuração e armazenamento de até 90% deste composto (FORRELLAT et al., 1999). A distribuição da vitamina B12 ocorre por meio da bile que distribui cerca de 3ug diariamente para o organismo. Uma fração da mesma sofre reabsorção hepática, enquanto que outra parcela é eliminada via renal ou pelo sistema gastrointestinal (DIEZ-EWALD et al., 1997).

Os pacientes que desenvolvem câncer de estômago e são submetidos ao procedimento de ressecção gástrica de parte ou de todo o órgão, tem como principal

consequência a não absorção da cobalamina, o que pode desencadear a anemia alguns anos depois da cirurgia (CUERDA, 2007).

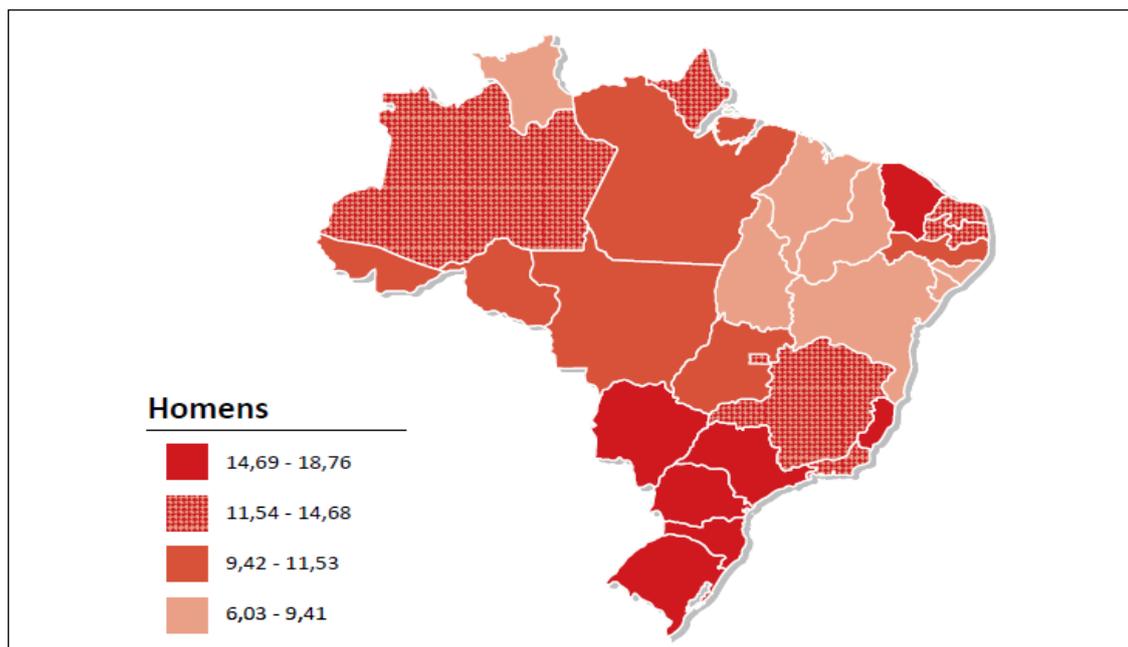
Foi realizado um estudo de cunho descritivo e transversal com 14 indivíduos que possuíam câncer do estômago e foram submetidos à gastrectomia, desses, cerca de oito pacientes, (que representa um percentual de 57,1%,) demonstraram a partir do exame de sangue, níveis baixos de hemoglobina, indicando um quadro de anemia (JAVIER; LOARTE; PILCO, 2008).

3.3- Etiopatogenia e epidemiologia do câncer de estômago

Para o ano de 2012 foi estimado que teriam cerca de 1 milhão a mais de casos de câncer gástrico no mundo. Este fato tornaria o câncer estomacal o quarto tipo mais frequente na população masculina e o quinto no sexo feminino. Grande parte desses casos acontece em países que estão se desenvolvendo, sendo ainda mais frequente nos homens. Para o ano de 2014 no Brasil ficou esperado que surgissem 7.520 novos casos de mulheres e 12.870 homens com este tipo de patologia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014).

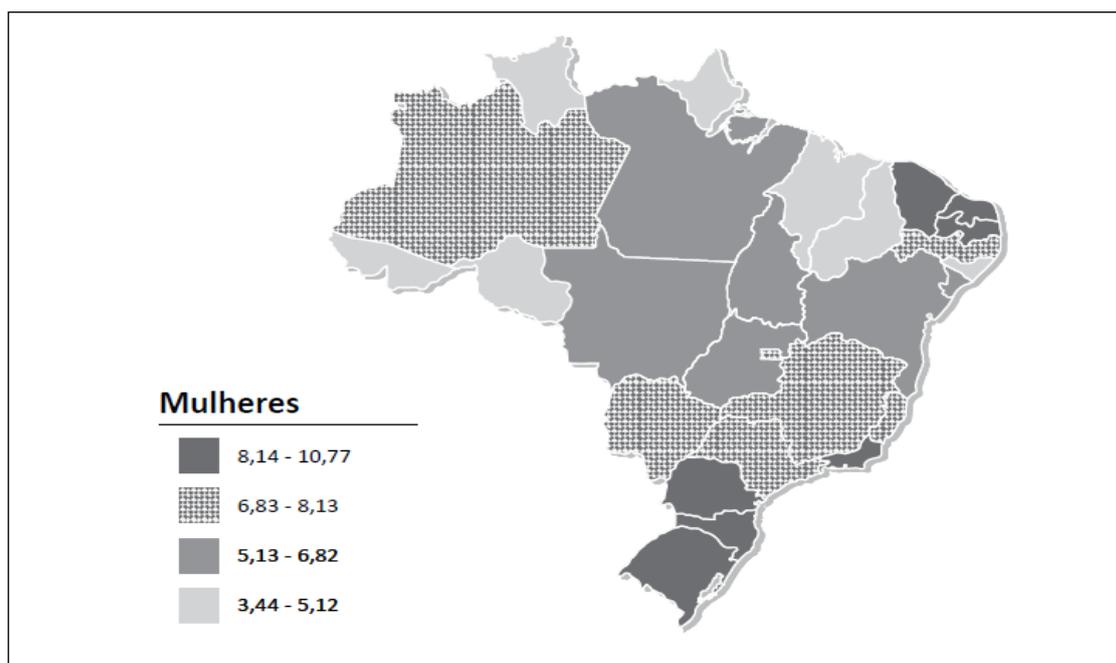
O INCA publicou a estimativa de câncer para o ano de 2016, onde relatou a incidência do câncer gástrico de acordo com o sexo nas regiões brasileiras. O Norte e Nordeste do país possuem o segundo maior número de homens com esta doença. O Sul e Centro-Oeste estão na quarta posição, enquanto o Sudeste encontra-se na quinta (figura 3). Com relação às mulheres esta patologia é a quarta mais comum no norte do Brasil, seguido pelo Sul e Nordeste, que estão na quinta posição e pelo Sudeste e Centro-Oeste que estão no sexto lugar (figura 4). Este instituto também descreveu a classificação dos dez tipos de neoplasias com maior incidência em homens e mulheres no ano de 2016 (Figura 5) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Figura 3. Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago).



Fonte: Adaptada de Instituto Nacional do Câncer (2015).

Figura 4. Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do estômago).



Fonte: Adaptada de Instituto Nacional do Câncer (2015).

Figura 5. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%	Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%	Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%	Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%	Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%	Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%	Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: Adaptada de Instituto Nacional do Câncer (2015).

De acordo com Dicken (2005), mesmo com os avanços cirúrgicos e os tratamentos adjuvantes o número de mortes associado ao câncer gástrico tem prevalecido. No ano de 2012 o câncer de estômago era considerado a terceira principal causa de morte por câncer em ambos os sexos em todo o mundo (723.000 mortes, 8,8% do total). Era estimado que as taxas de mortalidade mais altas fossem no Leste da Ásia e a mais baixas na América do Norte (FERLAY, 2015). O que se sabe é que este tipo de neoplasia possui um mau prognóstico em grande parte dos casos. Com relação a sobrevida da doença no Brasil em cinco anos houve um decréscimo de aproximadamente 8% entre os anos de 1995 a 1999 e de 2005 a 2009 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Nos dias atuais são muitos os elementos que contribuem para o desenvolvimento do câncer gástrico. Tais elementos podem ser de origem intrínseca como os fatores hereditários ou extrínsecos quando estão associados as práticas cotidianas, hábitos alimentares, elementos tóxicos, microrganismos e drogas, destes fatores ambientais os hábitos alimentares são considerados os agentes que oferecem maior risco (BEVILACQUA, 1998; GOMES-CARNEIRO; RIBEIRO-PINTO; PAUMGARTTEN, 1997; TEIXEIRA; NOGUEIRA, 2003; FIGUEREDO; SILVA, 2001).

Vários alimentos possuem alguns tipos de substâncias que são consideradas fatores de risco para o a evolução do câncer gástrico, quando ingeridas constantemente. Esses elementos são os conservantes, presentes em diversos tipos de comidas como, salsicha, salame, pickles dentre vários outros. O grande problema desses conservantes é que possuem em sua composição o nitrito e nitrato, itens que são capazes de estimular o desenvolvimento de tumor no estômago e em alguns outros órgãos do trato gastrointestinal. O que esses compostos fazem é promover uma elevação dos

componentes nitrosos que ao se combinar com as altas concentrações de radicais livres diminuem a proteção gástrica, lesionando de tal forma as células da mucosa do estômago e conseqüentemente favorecendo o aumento dos casos deste tipo de câncer (GARÓFOLO et al., 2004).

Quando a parede do estômago se encontra com lesões, o mesmo tende a ficar mais vulnerável com a atuação de substâncias carcinogênicas de origem química, desta forma instaura-se a primeira fase da gastrite crônica que quando não submetida ao tratamento e relacionada a ingestão de alimentos compostos por nitrito e nitrato tende a formar as nitrosaminas, estes elementos por sua vez tem grande ação carcinogênica na parede estomacal, tendo a possibilidade de iniciar um câncer gástrico (ABREU, 1997; RESENDE; MATTOS; KOIFMAN, 2006).

A bactéria *Helicobacter pylori* é um microrganismo gram-negativo, com formato de hélice espiralada, que consegue se alojar no estômago dos seres humanos e assegurar sua estadia por grande período, isso ocorre devido a sua capacidade de interação com a parede estomacal. Ela é capaz de gerar alguns tipos de lesões que podem originar gastrite, úlceras e o câncer (PÉREZ-PÉREZ; BLASER, 1996). Segundo dados da Estimativa 2014, do Instituto Nacional do Câncer (2014), aproximadamente 60% dos casos de câncer de estômago no mundo são causados por esse microrganismo. Estima-se também que existem 90% de predominância dessa infecção em países que estão em desenvolvimento, tendo sido a infância o período de maior contaminação, com conseqüente permanência durante a vida.

Aproximadamente 8 a 10% das neoplasias estomacais estão associadas a fatores hereditários (LA VECCHIA, 1992). Informações de cunho epidemiológico revelam que quando se tem relatos de câncer gástrico na família, tem-se uma chance maior de desenvolver a doença (DICKEN, 2005). Já foi demonstrado por meios de estudos que o gene que codifica a proteína conhecida como E-caderina possuía mutações nos carcinomas gástricos de pessoas da mesma família (INCA, 2014).

A E-caderina é uma proteína que está presente na membrana de epitélios, sendo a encarregada por fazer a junção das células por intermédio do cálcio. Uma de suas funções é suprimir a disseminação do tumor (BAPTISTA, 2010), porém pode vir a ser danificada por meio de uma mutação no gene Cadherin-1 (gene que codifica caderina). Diante desse fato, pesquisas demonstraram que desordens neste gene são o bastante para preestabelecer a evolução de um tumor com malignidade (JOÃO, 2011).

Em um estudo transversal realizado no hospital universitário da cidade de Campinas no ano de 2007 foram avaliados 28 pacientes que possuíam câncer no trato gastrointestinal (estômago, esôfago e intestino). No determinado estudo foi observado que o valor da hemoglobina e de hematócrito estavam reduzidos nesses pacientes (LEANDRO-MERHI et al., 2008), o que para Martins, Moreira e Pierosan (2003), seriam sinais clínicos que pudessem está associados ao comprometimento do processo de absorção dos nutrientes e também à perda de sangue em decorrência das lesões e feridas contidas nesses órgãos.

3.4- Consequências hematológicas da deficiência de B12

A vitamina B12 contribui de forma significativa para a formação do DNA das células, já que participa do processo de criação do trifosfato de timidina. Por esse motivo quando essa vitamina se ausenta no organismo ocorrem erros na divisão celular e na maturação dos eritrócitos. Tais células são de extrema importância para o organismo, portanto, estão sempre sendo repostas pelo processo de eritropoiese, onde as células eritropoiéticas se reproduzem de forma acelerada para suprir as necessidades do corpo. Embora essas hemácias sejam produzidas de forma rápida, esse processo é influenciado pela condição nutricional de cada indivíduo, principalmente com relação ao nutriente vitamina B12 (GUYTON; HALL, 2011).

O indivíduo apresenta anemia quando o valor da hemoglobina sérica está menor que 12g/dl nas mulheres e inferior a 13 g/dl nos homens. Aproximadamente 17% das ocorrências relatadas de anemia são em decorrência da insuficiência de vitamina B12. Aqueles indivíduos que possuem os valores de B12 no sangue menor que 200 pg/ml comumente apresentam números reduzidos de leucócitos e plaquetas, além de anemia (MARTINEZ et al., 2010).

A anemia é vista como uma condição clínica frequente em pacientes que fazem a retirada do estômago, podendo ser de dois tipos, ferropriva ou megaloblástica. Quando é classificada como ferropriva tem sua causa associada ao pouco consumo de ferro, ao extravasamento de sangue no momento ou depois da cirurgia e a redução do ácido gástrico, fator importante para conversão do estado férrico para ferroso, tendo este último a conformação necessária para ser absorvido (SUMMER, 1996; HOLSTEIN et al., 1991; CENGIZ et al., 2007). Já a anemia megaloblástica é definida como um conjunto de doenças que alteram a estrutura da célula em decorrência de defeitos

bioquímicos que envolvem a formação do DNA (ZAGO; MALVEZZI, 2001). Pode ser desenvolvida com a destruição da parede estomacal, que é a encarregada de produzir a substância essencial para que a vitamina B12 seja absorvida no intestino (GREEN, 1996).

As modificações que podem ocorrer no sangue por insuficiência da vitamina B12 são redução da hemoglobina, aparecimento de células macrocíticas, presença de células na medula óssea com maturidade irregular e aumento de neutrófilos hiperssegmentados, caracterizando a anemia megaloblástica (PANIZ, 2005), podendo haver pouca quantidade de plaquetas normais na corrente sanguínea (ZAGO; MALVEZZI, 2001).

Segundo Oliveira (2003), se faltar vitamina B12 no organismo poderá ocorrer diminuição da produção da molécula de DNA, com conseqüente retardo da maturação do núcleo das células (principalmente eritroblastos) resultando em pouca quantidade de eritrócitos e posterior formação de células macrocíticas no sangue. Deste modo o exame laboratorial pode demonstrar VCM 97-167 fL, HCM 32-50 pg, CHCM 32-36 g/dL.

3.4- A influência do câncer gástrico na deficiência da vitamina B12

O método cirúrgico é fundamental para os indivíduos com câncer estomacal, sendo a medida terapêutica base para esta patologia. A ressecção gástrica (gastrectomia) baseia-se na remoção da metade ou de todo o estômago, sendo refeito o trajeto gastrointestinal por meio de uma ligação com o duodeno ou com o jejuno (SOUZA; FERREIRA, 2004; WAITZBERG, 2004; PAPINI-BERTO et al., 2002).

Algumas mudanças podem ocorrer no funcionamento estomacal e intestinal após a execução da gastrectomia. Essas mudanças irão afetar a forma como os nutrientes serão digeridos e absorvidos. Diante deste fato, estudos já levantaram questionamentos sobre as condições nutricionais das pessoas submetidas a este tipo de cirurgia, uma vez que conseqüências hematológicas podem surgir em decorrência da carência de nutrientes (SOUZA; FERREIRA, 2004).

Sendo assim indivíduos submetidos à ressecção gástrica total, tendem a ter uma maior carência de nutrientes energéticos, constatando assim que a gastrectomia total ocasiona implicações graves para o paciente, por ser um método cirúrgico agressivo (PAPINI-BERTO et al., 2002).

Trabalhos com perfil epidemiológico do tipo transversal, coorte retrospectivo e prospectivo já foram capazes de demonstrar que a condição nutricional dos pacientes com câncer gástrico mostra alterações depois da cirurgia de ressecção gástrica, evidenciando que a ocorrência de anemia é alta nesses indivíduos (JAVIER et al., 2008; KATSUBE et al., 2008).

Lim (2012), realizou no Hospital de Seul St Mary localizado na Coreia do Sul, um estudo retrospectivo onde fez o registro de todos os pacientes que tinham sido submetidos a gastrectomia por câncer gástrico precoce, entre janeiro de 2006 e outubro de 2007. O número de pacientes era equivalente a 458, porém, destes, 297 foram excluídos por não estarem dentro dos requisitos necessários para a pesquisa. Desta forma, 161 pacientes foram analisados, e destes nenhum recebeu ferro ou vitamina B12 como terapia de reposição. Dentre os resultados obtidos relacionado a vitamina B12, o estudo demonstrou que 16,1%, 50% e 76,9% dos pacientes que fizeram retirada de todo o estômago apresentaram deficiência dessa vitamina cerca de dois, três e quatro anos depois da remoção cirúrgica, respectivamente. Os autores relataram que mesmo sendo alto o número de pacientes com vitamina B12 deficiente após quatro anos da gastrectomia, apenas um deles desenvolveram anemia megaloblástica.

Uma pesquisa foi feita em um Departamento de Oncologia em Istanbul durante os anos de 2010 a 2012 com 72 pacientes que possuíam câncer do estômago e foram submetidos a cirurgia de retirada parcial e total do órgão. O estudo incluiu ainda cinquenta pessoas saudáveis para serem usadas como controles. Os níveis de vitamina B12 foram analisados nos pacientes gastrectomizados e comparados ao grupo controles. Os resultados mostraram que os pacientes que realizaram tal cirurgia estavam com valores da vitamina em questão menores que o dos pacientes saudáveis. Além disso, eles relataram que os níveis da vitamina B12 tinham relação com o tipo da gastrectomia. Desta forma demonstraram por meio do estudo que a quantidade desse nutriente era menor nas pessoas que retiravam todo o órgão estomacal (67,5 % vs. 32,5%), e maior no soro daqueles que fizeram remoção parcial do órgão ($248,3 \pm 122,0$ pg / mL vs. $200,8 \pm 126,7$ pg / mL, $p = 0,041$) (BILICI et al., 2015).

Pacientes com câncer gástrico e submetidos a gastrectomia total participaram de um estudo prospectivo realizado na Coreia do Sul. Foram dois grupos com 30 pacientes cada um, que durante 3 meses receberam doses de vitamina B12 administradas de forma oral ou intramuscular. Os dados revelados no estudo demonstraram que a administração oral da cobalamina trouxe melhoras de sintomas neurológicos e achados hematológicos

(folato sérico, homocisteína, ferritina, ferro, capacidade total de ligação do ferro, transferrina e volume corpuscular médio) (KIM et al., 2011).

Observa-se que a anemia pode ser uma das consequências da gastrectomia, tendo relação com a má absorção da vitamina B12, uma vez que com a retirada do estômago se tem ausência do ácido clorídrico e fator intrínseco, fatores que acabam interferindo na absorção dessa vitamina (ADACHI et al., 2000). Segundo Harju (1990), cerca de 50% dos doentes com câncer gástrico que realizam esse tipo de cirurgia desenvolvem a anemia não só por má absorção da vitamina B12 mas, de ácido fólico e também do ferro.

Com o objetivo de prevenir a carência dos nutrientes e manter bons resultados com a cirurgia de retirada estomacal, é necessário realizar de maneira periódica os exames clínicos e laboratoriais (SANTOS, 2014). Com relação a vitamina B12, alguns problemas tem sido encontrados na realização do testes laboratoriais, e por isso não se entrou em acordo sobre qual procedimento poderia ser considerado o melhor para analisar essa vitamina. Porém, relata-se que medir os níveis séricos desse nutriente é a forma mais utilizada para identificar sua carência no organismo. Sendo observada sua redução quando sugere níveis abaixo de 200 pg/ml (PANIZ, 2005).

Através de um trabalho conjunto de vários profissionais da saúde capazes de compreender na íntegra o estado do paciente pensa-se ser possível obter respostas bem melhores após a cirurgia, além de proporcionar maior qualidade de vida ao mesmo (MELLO, 2010). Diante desse fato, profissionais como os nutricionistas fazem uma avaliação dos indivíduos gastrectomizados para observar as modificações nutricionais. Segundo estudos, esses especialistas notam que a condição nutricional desses pacientes se encontra alterada depois da cirurgia, supondo que procedimentos nutricionais prévios sejam fundamentais nessas situações (JAVIER, 2008).

Profissionais da área da enfermagem devem conhecer cada paciente do pós-operatório, para assim detectar de forma antecipada os elementos de risco e as eventuais alterações que podem vir a acontecer, para que de tal modo consigam evitar ou realizar o tratamento mais correto (BARBOSA et al., 2004; TONETO et al., 2004). O quadro de enfermeiras em companhia com os nutricionistas devem elaborar recomendações para os pacientes e seus familiares, com o intuito de explicar a fisiopatologia nutricional, além da maneira de selecionar e preparar os alimentos (JAVIER, 2008; KATSUBE, 2008). Deste modo, a família assim como o paciente, necessita saber a forma adequada

de cozinhar os alimentos, executar os exercícios indicados e realizar os exames no período correto (ISHIHARA, 1999).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que o câncer gástrico é uma patologia de extrema gravidade, demonstrando ter alto índice de mortalidade no mundo todo. São várias as consequências que o mesmo traz para os pacientes, dentre elas, pode ser citada a falta de nutrientes, como a vitamina B12, sendo este elemento essencial para que o indivíduo não venha a desenvolver quadros de anemia, condição esta que traz sérios danos para a saúde.

A falta da vitamina B12 pode se iniciar antes mesmo da instalação do câncer gástrico, quando o indivíduo se encontra com órgão em péssimas condições, onde sua mucosa já não secreta o fator intrínseco adequadamente, ou quando as concentrações do ácido clorídrico já estão bem reduzidas.

Os estudos demonstraram que portadores de câncer de estômago que tem como forma de terapia a gastrectomia total tendem a ter anemia em decorrência de seu estado nutricional. Vale ressaltar que o desenvolvimento da anemia nesses casos é decorrente tanto da má absorção da vitamina B12, quanto de outros nutrientes como o ácido fólico, por exemplo.

Sabendo da gravidade da anemia para o organismo, é de suma importância avaliar por meio de exames laboratoriais os níveis séricos de vitamina B12, hemoglobina e hematócrito, para que desta forma seja possível identificar as alterações hematológicas que podem comprometer ainda mais a saúde dos indivíduos que possuem câncer estomacal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, E. A prevenção primária e a detecção do câncer de estômago. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.13, n.1, p.105-108, maio. 1997.

ADACHI, S. et al. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastrectomy B12 deficiency. **Annals of Surgery**, Tsukuba, v. 232, n. 2, p. 199-201, ago. 2000.

ANDRÈS, E. et al. Existe-t-il un lien entre les non-dissociations de la vitamine B12 et la maladie de Biermer? **Annales d' Endocrinologie, Strasbourg**, Paris, v. 65, n. 2, p. 118-120, abr. 2004.

BARBOSA, A. J. A. Trata-se de atrofia da mucosa gástrica do antro ou de atrofia da mucosa gástrica do corpo? Uma pequena dúvida que pode ser benéfica para o paciente. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Minas Gerais, v. 47, n. 6, p. 586-588, dez. 2011.

BARBOSA, F. C. P. et al. Aspectos do câncer gástrico em hospital universitário de Campo Grande, MS. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, Campo Grande, v. 23, n. 2, p. 53-56, mar/abr. 2004.

BAPTISTA, M. A. F. **Carcinoma gástrico difuso hereditário**. 2010. 56 f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

BERK, L. et al. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia X. Activity of vitamin B12 food (extrinsic) factor. 1948. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 19, n.6, p. 387-390, nov/dez. 2004.

BERNARDO, W. M; NOBRE, M. R. C; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 1-9, jan. 2004.

BEVILACQUA, F. **Fisiologia Clínica**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

BILICI, A. et al. The changing of serum vitamin B12 and homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinic pathological factors? **Tumour Biology**, Istanbul, v. 36, n. 2, p. 823-828, feb. 2015.

CENGIZ, B. et al. Post-gastrectomy anemia: evaluation of 72 cases. **Hematology**, Ancara, v. 12, n. 1, p. 81-84, fev. 2007.

COZZOLINO, S. M. F.; MAFRA, D. Vitamina B12 (cobalamina). In: **Biodisponibilidade de nutrientes**. Barueri: Monole, 2005. p. 395-403.

CUERDA, C. et al. Cirugía gástrica como factor de riesgo nutricional. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n. 3, p. 330-336, jun. 2007.

CUPPARI, L. **Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2005.

DICKEN, B. J. et al. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. **Annals of Surgery**, Edmonton, v. 241, n. 1, p. 27-39, jan. 2005.

DIEZ-EWALD, M. et al. Prevalence of anemia, iron, folic acid and vitamin B12 deficiency in two Bari Indian communities from western Venezuela. **Revista de Investigación Clínica**, Maracaibo, v. 38, n. 4, p. 191-201, dez. 1997.

ESTELLER, M; HERMAN, J. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. **Journal of Pathology**, Maryland, v. 196, n. 1, p 1-7, jan. 2002.

FAIRBANKS, V. F.; KLEE, G. G. Aspectos bioquímicos da hematologia. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. **Tietz: fundamentos de química clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. p. 699-703.

FARINATI, F. et al. Changes in parietal na mucous cell mass in the gastric mucosa of normal subjects with age: a morphometric study. **Gerontology**, Padova, vol. 39, n. 3, p. 146-151, jul. 1993.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, Lyon, v. 136, n. 5, p.359-386, mar. 2015.

FERNANDES, C. L.; PUCCA, L.; MATOS, D. Diagnóstico e Tratamento de Tumores Carcinóides do Trato Digestivo. **Revista de Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 87-92, jun. 2002.

FIGUEREDO, V. A.; SILVA, C. H. C. **A influencia da alimentação como agente precursor, preventivo e redutor do câncer**. 2001. 45 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas)-Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2001.

FORRELLAT, M. B.; GOMIS, I. H. GAUTIER, H. D. D. G. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. **Revista Cubana Hematología, Inmunología e Hemoterapia**, Ciudad de la Habana, v. 15, n. 3, p.159-174, dez. 1999.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.17, n.4, p.491-504, out/dez. 2004.

GLANZ, K. Behavioral research contributions and needs in cancer prevention and control: Dietary change. **Preventive Medicine**, Honolulu, v. 26, n. 5, p. 43-55, set/out 1997.

GOMES-CARNEIRO, M. R.; RIBEIRO-PINTO, L. F.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.13, n.1, p.27-38, jan.1997.

GREEN, R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor. **Annals of Internal Medicine**, local, v. 124, n.5, p. 509-511, mar. 1996.

GUYTON, A. C. **Funções secretoras do tubo alimentar. In: Guyton. Tratado de Fisiologia Médica.** 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HARJU, E. Metabolic problems after gastric surgery. **International Surgery**, Jyväskylä, v.75, n. 1, p. 27-35, jan/mar. 1990.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 2. ed. São Paulo: Manole Ltda, 1999.

HOLSTEIN, C. S. et al. Nutrition status after total and partial gastrectomy with Roux-in-Y reconstruction. **British Journal of Surgery**, Lund, v. 78, n. 9, p. 1084-1087, set. 1991.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2015.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2016.

ISHIHARA, K. Long-term quality of life in patients after total gastrectomy. **Cancer Nursing**, Nagasaki, v. 22, n. 3, p. 220-227, jun. 1999.

JAVIER, H. M.; LOARTE, C. H. A.; PILCO, C. P. Evaluación Nutricional en Pacientes com Gastrectomía Total y Parcial por Adenocarcinoma Gástrico. **Revista de Gastroenterología del Perú**, Lima, n.28, p. 239-243, abr/mai. 2008.

JOÃO, C. F. et al. Expressão da E-caderina em carcinoma de células escamosas e no tumor de células basais de cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 9, p. 1611-1616, set. 2011.

KATSUBE, T. et al. Changes of nutritional status after distal gastrectomy in patients with gastric cancer. **Hepatogastroenterology**, Tóquio, v.55, n. 86/87, p. 1864-1867, set/out.2008;

KELLY, E. J.; BROWNIEE, K. G. When is the fetus first capable of gastric acid, intrinsic factor and gastrin secretion? **Biology of the Neonate**, Leeds, vol. 63, n. 3, p. 153-156, set.1993.

KIM, H. I. et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. **Annals of Surgical Oncology**, Coreia do Sul, v. 18, n. 13, p. 3711-3717, dez. 2011.

KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. **Clinical Chemistry**, Rochester, v. 46, n. 8, p. 1277-1283, ago. 2000.

LAFORTUNA, C. L. et al. The relationship between body composition and muscle power output in men and women with obesity. **Jornal of Endocrinological Investigation**, Segrate, v.27,n. 9, p. 854-861, maio. 2004.

LAI, C.; SHIELDS, P. G. The Role of Interindividual Variation in Human Carcinogenesis. **The Journal of Nutrition**, San Francisco, v. 129, n. 2, p. 552-555, fev. 1999.

LA VECCHIA, C. et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. **Cancer**, Milano, v.70, n. 1, p. 50-55, jul. 1992.

LEANDRO-MERHI, V. A. et al., Estudo comparativo de indicadores nutricionais em pacientes com neoplasias do trato digestório. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo v. 21, n. 3, p. 114-119, jan. 2008.

LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Fundamentos da Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

LIM, C. H. et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. **World Journal of Gastroenterology**, Coreia do Sul, v.18, n. 42, p. 6114-6119, nov.2012.

LINHARES, E.; LOURENÇO, L.; SANO, T. **Atualização em câncer gástrico**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2005.

MARCUARD, S. P.; ALBERNAZ, L.; KHAZANIE, P.G. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). **Annals of internal Medicine**, Greenville, v. 120, n. 3, p. 211-215, feb.1994.

MARTINEZ, M. et al. Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrófica. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, Bogotá, v. 25, n.3, p. 261-264, jul/set. 2010.

MARTINS, C. MOREIRA, S. M.; PIROSAN, S. R. **Interações Droga Nutriente**. 2ª ed. Curitiba: Nutroclínica, 2003.

MELLO, B. S. et al. Pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia: uma revisão integrativa. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 31, n. 4, p. 803-811, dez. 2010.

MISZPUTEN, S. J. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: Gastroenterologia**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2007.

MONGIN, M.; HARLE, J. R.; WEILLER, P. J. Place de l'hypergastrinémie dans le diagnostic de la maladie de Biermer de l'adulte. **Annales de gastroentérologie et d'hépatologie**, Marseille, v.29, n. 1, p.42-45, jan/feb. 1993.

MORIN, P. J. et al. **Genética do Câncer: Harrison Medicina Interna**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana do Brasil, 2006.p.468-474.

MOURÃO JUNIOR, C. A.; ABRAMOV, D. M. **Fisiologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

NEWTON, J. L. Effect of age-related changes in gastric physiology on tolerability of medications for older people. **Drugs & Aging**, Newcastle, v. 22, n. 8, p. 655-661, ago. 2005.

NIETO, Y. Protocolo terapéutico de la úlcera péptica. **Medicine**, Espanha, v. 11, n. 3, p. 179-182, fev. 2012.

OLIVEIRA, M. R. A. A. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Estudo Laboratorial**. 3. ed. São Paulo: Luana, 2003.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio Grande do Sul, v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005.

PAPINI-BERTO, S. J.; BURINI, R. C. Causas da desnutrição pós-gastrectomia. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 272-275, out/dez. 2001.

PAPINI-BERTO, S. J., et al. Desnutrição protéico-energética no paciente gastrectomizado. **Arquivo Gastroenterologia**. São Paulo. vol.39, n.1, p.3-10, jan/mar 2002.

PÉREZ-PÉREZ, G. I.; BLASER, M. J. **Campylobacter and Helicobacter- medical microbiology**. 4 ed. Galveston, Texas: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.

RAVASCO, P. Qualidade de vida em pacientes com cancro gastrintestinal. Qual é o impacto da nutrição? **Acta Medica Portuguesa**, Lisboa, v. 19, n. 2, p. 189-196, jun. 2006.

RESENDE, A. L. da S.; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, S. Dieta e câncer gástrico: aspectos históricos associados ao padrão de consumo alimentar no estado do Pará. **Revista de Nutrição**. Campinas, v.19, n. .4, p.511-519, jul/ago. 2006.

REVISTA de Gastroenterologia da FUGESP. **Gastrites**. São Paulo, 2001. Disponível em:

<http://www.fugesp.org.br/nutricao_e_saude_conteudo.asp?id_publicacao=1&edicao_numero=14&menu_ordem=2>. Acesso em: 27 mar. 2016.

RODRIGUES, C. B. **Gastrite atrófica do corpo: estudo das alterações histopatológicas da mucosa gástrica e relação com auto-imunidade e níveis séricos de gastrina**. 2007. 105 f. Dissertação (Pós-graduação) da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SANTOS, C.F. et al. Alterações dos parâmetros laboratoriais em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 7, n. 13-14, p. 9-30, out. 2014

SILVA, S. A. F. et al. As implicações da deficiência de vitamina B12 para a saúde humana. Uma revisão de literatura. **Revista Digital**, Buenos Aires, v.17, n. 169, p. 1-10, jun. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. **Câncer do Aparelho Digestivo**. Salvador, 2011. Disponível em: <http://www.sbcancer.org.br/home2/site/index.php?option=com_content&view=article&id=115:cancer-do-aparelho-digestivo&catid=29&Itemid=123>. Acesso em: 5 abril 2016.

SOUZA, E. B.; FERREIRA, V. A. Cuidados nutricionais no paciente gastrectomizado. **Revista de Nutrição Brasil**, Duque de Caxias, v.3, nº. 1, p.38-46, jan/fev. 2004.

SUMMER, A. E. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. **Annals of Internal Medicine**, Pennsylvania, v. 124, n. 5, p. 469-476, mar. 1996.

TEIXEIRA, J. B. A; NOGUEIRA, M. S. Câncer gástrico: fatores de risco em clientes atendidos nos serviços de atenção terciária em um município do interior paulista. **Revista Latino Americano de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.11 nº. 1, p.43-48. Jan/fev. 2003.

TONETO, M. G. et al. Gastrectomia em pacientes idosos: análise dos fatores relacionados a complicações e mortalidade. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 373-379, nov/dez. 2004.

WAITZBERG, D. N. Dieta, nutrição e câncer. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

ZAGO, M. A.; MALVEZZI, M. Deficiência de vitamina B12 e de folatos: anemias megaloblásticas. In: FALCÃO, R. P, PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e práticas**. São Paulo: Atheneu, 2001; p. 195-210.