

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

**ASSOCIAÇÃO DOS PARÂMETROS CRONONUTRICIONAIS COM A
QUALIDADE DA DIETA E ESTADO NUTRICIONAL EM MULHERES
SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA E TERAPIA ENDÓCRINA COM
TAMOXIFENO PARA O CÂNCER DE MAMA**

MARIANA TAVARES MIRANDA LIMA

CURSO DE DOUTORADO

2021

MARIANA TAVARES MIRANDA LIMA

**ASSOCIAÇÃO DOS PARÂMETROS CRONONUTRICIONAIS COM A
QUALIDADE DA DIETA E ESTADO NUTRICIONAL EM MULHERES
SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA E TERAPIA ENDÓCRINA COM
TAMOXIFENO PARA O CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Coorientadora: Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

UBERLÂNDIA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- L732a
2021
- Lima, Mariana Tavares Miranda, 1989-
Associação dos parâmetros crononutricionais com a qualidade da dieta e estado nutricional em mulheres submetidas à quimioterapia e terapia endócrina com tamoxifeno para o câncer de mama [recurso eletrônico] / Mariana Tavares Miranda Lima. - 2021.
- Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.
Coorientadora: Cibele Aparecida Crispim.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.5012>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.
1. Ciências médicas. I. Maia, Yara Cristina de Paiva, 1975-, (Orient.). II. Crispim, Cibele Aparecida, 1977-, (Coorient.). III. Universidade Federal Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU:61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - ppcsa@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 016/PPCSA				
Data:	29.09.2021	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	16:00h
Matrícula do Discente:	11713CSD019				
Nome do Discente:	Mariana Tavares Miranda Lima				
Título do Trabalho:	Associação dos parâmetros crononutricionais com a qualidade da dieta e estado nutricional em mulheres submetidas à quimioterapia e terapia endócrina com tamoxifeno para o câncer de mama.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA DURANTE TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Webex, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profas. Dras. Maria Carolina Santos Mendes (UNICAMP), Maria Carliana Mota (FacMais), Cristiana Araújo Gontijo (IMEPAC), Geórgia das Graças Pena (UFU) e Yara Cristina de Paiva Maia (UFU), orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Araújo Gontijo, Usuário Externo**, em 29/09/2021, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Carliana Mota, Usuário Externo**, em 29/09/2021, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Carolina Santos Mendes, Usuário Externo**, em 29/09/2021, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/09/2021, às 18:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Yara Cristina de Paiva Maia, Professor(a) do Magistério Superior**, em 29/09/2021, às 18:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3068652** e o código CRC **F088C1F8**.

DEDICATÓRIA

A Deus,

“Por Ele e para Ele são todas as coisas.”

Romanos 11:36a

AGRADECIMENTOS

Uma jornada acadêmica iniciada em 2009, na primeira turma do Curso de Nutrição da Universidade Federal de Uberlândia. Inicialmente agradeço à Instituição que me acolheu e presenteou com muitas boas memórias e ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina pela oportunidade de crescimento acadêmico.

Fui agraciada com excelentes mestres que me conduziram ao amadurecimento científico e pessoal. Em especial agradeço à duas importantes professoras nessa caminhada: A minha orientadora Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, muito obrigada por toda sua disponibilidade, competência e humanidade. É admirável sua dedicação e excelência em tudo que faz. Obrigada por me ensinar e acolher sempre. A minha coorientadora Dra. Cibele Aparecida Crispim, que despertou em mim o interesse pela pesquisa no início da graduação com a iniciação científica. Obrigada pelo acolhimento e ensinamentos que foram fundamentais para minha formação e para a realização desse trabalho.

Ao Dr. Carlos Eduardo Paiva agradeço a importante contribuição na idealização desse estudo e por toda disponibilidade e ajuda durante a realização desse trabalho.

À Dra. Paula Philbert Lajolo Canto agradeço por todo apoio no recrutamento das pacientes e pelas importantes contribuições a esse trabalho.

À querida Fernanda Silva Mazzutti Nunes pela amizade e parceria ao longo de todos esses anos na pós-graduação e, em especial, nos últimos anos. Sua educação, sensibilidade e responsabilidade me marcaram. Com você a caminhada ficou mais leve e alegre. Obrigada por agregar tanto a esse trabalho.

À querida Isis Danyelle Dias Custódio pelo exemplo de profissional, mãe e amiga que tive o privilégio de conviver todos esses anos. Sua determinação e excelência nesses anos de caminhada foram inspiradores. Muito obrigada pela amizade sincera e contribuições valiosas a esse trabalho e em minha vida.

À Eduarda da Costa Marinho pela parceria na realização do primeiro artigo desse trabalho.

À aluna de iniciação científica, Taynara Cruvinel Maruyama, pelo auxílio na tabulação dos dados de frequência alimentar das mulheres submetidas à quimioterapia e ajuda na escrita do primeiro artigo desse trabalho.

À querida amiga Kamila Pires de Carvalho pela amizade e parceria na coleta de dados das mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o câncer de mama.

À nutricionista do Laboratório de Avaliação Nutricional Olaine Oliveira Pinto pela paciência e ajuda nos inúmeros empréstimos da bioimpedância elétrica.

Aos colaboradores e voluntários do Hospital do Câncer pela gentileza e ajuda no acolhimento das voluntárias.

A todas as voluntárias pela disponibilidade e por contribuírem para a concretização desse estudo.

Ao Grupo de Pesquisa em Biologia Molecular e Nutrição (BioNut) pela troca de experiências e aprendizados.

Aos professores membros da banca de qualificação e da banca examinadora dessa tese: Dra. Maria Carolina Santos Mendes, Dra. Cristiana Araújo Gontijo, Dra. Maria Carliana Mota e Dra. Geórgia das Graças Pena. Obrigada por aceitarem o convite e por contribuírem com o aprimoramento desse trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado.

Ao meu marido, Ricardo, por ser minha melhor escolha. Não tenho palavras para descrever seu amor, parceria e incentivo. Obrigada por ser presente e por fazer além do que precisamos.

À Lisa, minha querida filha, que me fez experimentar e compreender um pouco mais da maravilhosa graça de Deus. Obrigada por me mostrar a beleza do altruísmo e do valor da família.

Aos meus queridos pais, Celso e Iraci Luiza, muito obrigada por todo investimento, amor e por compreenderem esse processo. Mãe, obrigada pelas incansáveis orações e por me incentivar a fazer o mesmo.

Aos meus amados irmãos Ana Paula e Lucas agradeço o amor e amizade.

A minha sogra Marta e cunhados, obrigada pelo amor e apoio.

A Deus, pela Sua graça e misericórdia que me alcançou todos os dias até hoje. “E Ele é antes de todas as coisas, e todas as coisas subsistem por Ele” (Colossenses 1:17).

“Tudo fez Deus formoso no seu devido tempo.”

Eclesiastes 3:11a

RESUMO

Introdução: Estudos têm sugerido que não apenas a quantidade, mas também variáveis relacionadas ao horário das refeições e frequência alimentar contribuem significativamente para a qualidade da dieta, regulação do peso corporal e balanço energético. Contudo, até o momento, estes estudos não foram conduzidos com mulheres com câncer de mama (CM) submetidas a tratamentos sistêmicos, como a quimioterapia (QT) e a terapia endócrina adjuvante com tamoxifeno, que são importantes tratamentos antineoplásicos que podem ter efeitos adversos negativos no consumo alimentar e no estado nutricional. **Objetivo:** Essa tese teve dois objetivos principais: 1) examinar a associação do número de episódios alimentares com a qualidade da dieta e com o estado nutricional em mulheres com CM em três momentos da QT (T0: período anterior à administração do primeiro ciclo quimioterápico; T1: período após a administração do primeiro ciclo quimioterápico intermediário; T2: período após a administração do último ciclo quimioterápico); 2) investigar as associações do número de episódios alimentares e do horário das refeições com a qualidade e quantidade da dieta, parâmetros antropométricos e de composição corporal em mulheres submetidas à terapia endócrina com tamoxifeno para o CM. **Material e Métodos:** O primeiro artigo dessa tese é um estudo prospectivo conduzido com 55 mulheres com CM submetidas à QT. Dados dietéticos foram obtidos por meio de nove recordatórios de 24 horas (R24H) e a qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) em T0, T1 e T2. Medidas antropométricas foram obtidas nos três momentos. A frequência alimentar foi analisada pelo valor mediano, obtido por meio da média do número de episódios alimentares diários de três R24H referentes a T0, T1 e T2. O segundo artigo dessa tese é um estudo transversal conduzido com 84 mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o CM. Dados dietéticos foram obtidos por meio de três R24H e a qualidade da dieta foi avaliada pelo IQD-R. As participantes foram classificadas em

comedoras precoces ou tardias pelo horário mediano do consumo alimentar no café da manhã, almoço e jantar, bem como considerando o ponto médio entre o horário da primeira e última refeição do dia. O valor mediano da frequência alimentar foi obtido por meio da média do número de episódios alimentares diários dos três R24H. Medidas antropométricas e avaliação do percentual de gordura corporal por meio de bioimpedância elétrica foram investigadas. **Resultados:** Os dois estudos realizados (Artigo 1 e Artigo 2) sugerem que uma maior frequência alimentar diária foi associada a uma melhor qualidade da dieta. O consumo alimentar precoce também se associou com uma melhor qualidade da dieta e um menor consumo energético diário nas mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno. Além disso, nas mulheres submetidas à QT, foi observado uma associação inversa entre a frequência alimentar e os parâmetros antropométricos em T0. **Conclusão:** Comer mais frequentemente e realizar os episódios alimentares mais cedo no dia parecem ser estratégias úteis para melhorar a qualidade da dieta de mulheres em tratamentos sistêmicos para o CM, considerando o impacto adverso na saúde dessas pacientes. A confirmação desses resultados é importante para a inclusão dessa abordagem nas diretrizes nutricionais de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Quimioterapia; Tamoxifeno; Frequência alimentar; Horário de comer; Crononutrição; Consumo alimentar; Estado nutricional.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT

Introduction: Studies have suggested that not only how much you eat, but also variables related to meal timing and eating frequency contribute significantly to the diet quality, body weight regulation and energy balance. However, so far, these studies were not conducted with female breast cancer (BC) undergoing systemic treatments, such as chemotherapy (CT) and adjuvant endocrine therapy with tamoxifen, which are important antineoplastic treatments that can have negative adverse effects on food consumption and nutritional status. **Objective:** This thesis had two main objectives: 1) To examine the association of the number of eating episodes with the diet quality and nutritional status in women with BC at three moments of the CT (T0: period before the administration of the first cycle of CT; T1: period after the administration of the intermediate cycle of CT; T2: period after the administration of the last cycle of CT); 2) To examine the associations of the number of eating episodes and meal timing with the quality and quantity of the diet, anthropometric and body composition parameters in women undergoing endocrine therapy with tamoxifen for BC. **Material and Methods:** The first manuscript in this thesis is a prospective study conducted with 55 BC women undergoing CT. Dietary data were obtained through nine 24-hour recalls (24HR) and diet quality was assessed using the Brazilian Healthy Index-Revised (BHEI-R) at T0, T1, and T2. Anthropometric measurements were obtained at the three moments. The eating frequency was determined by the median value, obtained through the mean of the number of daily eating episodes of three R24H for each time of the study. The second manuscript in this thesis is a cross-sectional study conducted with 84 women undergoing endocrine therapy with tamoxifen for BC. Dietary data were obtained by three R24H and the diet quality was assessed using the BHEI-R. Participants were classified as early or late eaters by the median time of food consumption at breakfast, lunch, and dinner,

as well as considering the middle time point between the first and last meal of the day. The median value of eating frequency was obtained through the mean of the number of daily eating episodes by three R24H. Anthropometric measurements and body fat percentage, using the electrical bioimpedance, were investigated. **Results:** Both studies (Manuscript 1 and Manuscript 2) suggest that a higher daily eating frequency was associated with better diet quality. Early eaters were also associated with better diet quality and lower daily energy consumption in women undergoing endocrine therapy with tamoxifen for BC. In addition, in those women undergoing CT, an inverse association was observed between eating frequency and anthropometric parameters at T0. **Conclusion:** A higher eating frequency and earlier consumption of eating episodes of the day may be a strategy to help improve the diet quality in women undergoing systemic treatments for BC, considering the adverse impact on these patients' health. Confirmation of these results is important for the inclusion of this approach in nutritional guidelines for cancer patients.

Keywords: Breast Neoplasms; Chemotherapy; Tamoxifen; Eating Frequency; Eating timing; Chrononutrition; Food consumption; Nutritional Status.

Support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1. Anatomia da mama feminina.....	27
Figura 2. Manejo do câncer de mama em três etapas de cuidados sequenciais....	31
Figura 3. Critérios de pontuação para componentes do Índice de Qualidade da Dieta Revisado.....	37

ARTIGO 1: THE IMPACT OF A HIGHER EATING FREQUENCY ON THE DIET QUALITY AND NUTRITIONAL STATUS OF WOMEN WITH BREAST CANCER UNDERGOING CHEMOTHERAPY

Figure. Scoring criteria for components of the Brazilian Healthy Eating Index Revised.....	52
--	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: THE IMPACT OF A HIGHER EATING FREQUENCY ON THE DIET QUALITY AND NUTRITIONAL STATUS OF WOMEN WITH BREAST CANCER UNDERGOING CHEMOTHERAPY

Table 1. Socio-demographic characteristics divided by the median eating frequency in each of the three periods of chemotherapy (n 55) (Numbers and percentages).....	53
Table 2. Scores of the total Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) and its groups and anthropometric variables divided by the median eating frequency in each of the three periods of chemotherapy (Mean values and standard deviations; medians and p25–p75 values).....	54
Table 3. Associations between eating frequency and the total Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) and its groups and anthropometric variables (β -Coefficients; Wald χ^2 values; 95% confidence intervals).....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

BRCA1	Gene <i>Breast Cancer 1</i>
BRCA2	Gene <i>Breast Cancer 2</i>
CLOCK	Gene <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i>
CM	Câncer de mama
Gord_AA	Calorias provenientes de Gordura Sólida, Álcool e Açúcar de adição
HER2	Fator de crescimento epidérmico humano 2
HEI	Índice de Alimentação Saudável
IQD-R	Índice de Qualidade da Dieta Revisado
PER 1	Gene <i>Period 1</i>
PER 2	Gene <i>Period 2</i>
QT	Quimioterapia
R24H	Recordatório alimentar de 24 horas
RE	Receptores hormonais de estrogênio
RP	Receptores hormonais de progesterona
STC	Sistema de temporização circadiana
T0	Período anterior à administração do primeiro ciclo quimioterápico
T1	Período após a administração do primeiro ciclo quimioterápico intermediário
T2	Período após a administração do último ciclo quimioterápico
VET	Valor energético total

ARTIGOS

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
BC	<i>Breast cancer</i>
BFP	<i>Body fat percentage</i>
BHEI-R	<i>Brazilian Healthy Eating Index Revised</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CT	<i>Chemotherapy</i>
EF	<i>Eating frequency</i>
HEI	<i>Healthy Eating Index</i>
GLzM	<i>Generalized Linear Models</i>
GMM	<i>Generalized Mixed Models</i>
24HR	<i>24-h dietary recalls</i>
SoFAAS	<i>Energy content from solid fats, alcohol and added sugars</i>
T0	<i>Period before the administration of the first cycle of chemotherapy</i>
T1	<i>Period after the administration of the intermediate cycle of chemotherapy</i>
T2	<i>Period after the administration of the last cycle of chemotherapy</i>
WC	<i>Waist circumference</i>
WHtR	<i>Waist:height ratio</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Considerações iniciais	21
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
2.1 Câncer de mama	23
2.1.1 Conceito e histórico	23
2.1.2 Epidemiologia e fatores de risco	24
2.1.3 Carcinogênese mamária	26
2.2 Tratamentos antineoplásicos	28
2.2.1 Tratamento local	28
2.2.2 Terapia sistêmica	29
2.3 Índices dietéticos	33
2.3.1 Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R)	34
2.4 Crononutrição	37
2.4.1 Crononutrição e regulação do peso corporal	39
2.4.2 Crononutrição e qualidade da dieta	41
2.4.3 Frequência alimentar, regulação do peso corporal e qualidade da dieta	43
2.4.4 Crononutrição e câncer	44
3. OBJETIVOS	47
3.1 Geral	47
3.2 Específicos	47
4. RESULTADOS	49
4.1 Artigo 1	49
4.2 Artigo 2	59
5. CONCLUSÕES	61
6. PERSPECTIVAS	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICES	81

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) feminino se tornou o tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo (IARC, 2020). O Instituto Nacional do Câncer estimou para 2020 mais de 66 mil novos casos e 18 mil óbitos em mulheres brasileiras, representando o maior percentual entre os diferentes tipos de câncer (INCA, 2020). No entanto, quando diagnosticado precocemente, os tratamentos podem ser altamente eficazes, com probabilidade de sobrevivência de 90% (WHO, 2020).

A quimioterapia (QT) e terapia endócrina adjuvante, com o tamoxifeno e inibidores de aromatase, atuam como terapias sistêmicas e são utilizadas para todos os estadios do CM (BERRY et al., 2005). Estes tratamentos foram associados à redução da mortalidade (BERRY et al., 2005) e do risco de recorrência em até 50% (EBCTCG, 2011). Porém, efeitos adversos podem ocorrer devido, principalmente, ao comprometimento dos tecidos normais mediado pelo estresse oxidativo durante à QT (CHEN et al., 2007) e pela privação do estrogênio durante à terapia endócrina (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018). Dentre os efeitos adversos, modificações negativas no consumo alimentar e estado nutricional são observados (CUSTÓDIO et al., 2016; MARINHO et al., 2017, 2018; RAGHAVENDRA et al., 2018; SAQUIB et al., 2007).

Os benefícios de uma dieta saudável e do controle do peso corporal estão relacionados com a diminuição da incidência e recorrência do CM (DE CICCIO et al., 2019; MOUROUTI et al., 2015), assim como aumento da longevidade (RUNOWICZ et al., 2016; WANG et al., 2020a). Diante disso, a maioria dos estudos e guias de recomendações nutricionais sugerem a adequação da dieta em quantidade e qualidade para prevenir e tratar o câncer (DE CICCIO et al., 2019; RUNOWICZ et al., 2016; WANG et al., 2020a) e outras doenças (CENA; CALDER, 2020).

Estudos em ascensão têm sugerido que o horário da refeição, assim como a frequência alimentar diária, pode influenciar o risco de desenvolvimento de câncer, como o câncer colorretal (PERRIGUE et al., 2013) e de cólon (WEI et al., 2004) e impactar na saúde metabólica (HOUSE et al., 2015; TAETZSCH et al., 2020). Além disso, estudos têm sugerido que estas variáveis podem estar associadas com a regulação do peso corporal (ALJURAIBAN et al., 2015; JAKUBOWICZ et al., 2013; XIAO; GARAULET; SCHEER, 2019), qualidade da dieta (CUADRADO-SOTO et al., 2020; GONTIJO et al., 2019), balanço energético (DE CASTRO, 2004) e com a distribuição de calorias ao longo do dia (GARAULET et al., 2013).

Esta nova área de estudo, recentemente designado como crononutrição, propõe que os nutrientes ou o horário das refeições por si só podem interferir no sistema circadiano (OIKE et al., 2010). Estudos envolvendo crononutrição e câncer ainda são escassos e mostram a relação com o risco de desenvolvimento da doença (MARINAC et al., 2015; PERRIGUE et al., 2013). De acordo com o nosso conhecimento, nenhum estudo até o momento investigou a relação do horário e da frequência alimentar com a qualidade da dieta e variáveis antropométricas e de composição corporal durante tratamentos para o câncer. Considerando os efeitos adversos dos tratamentos antineoplásicos, é importante que abordagens crononutricionais sejam investigadas nessa população.

A presente tese tem como finalidade investigar as associações do horário das refeições e do número de episódios alimentares com a qualidade e quantidade da dieta, parâmetros antropométricos e de composição corporal em mulheres submetidas a tratamentos sistêmicos para o CM, como a QT e a terapia endócrina com tamoxifeno.

1.1 Considerações iniciais

A formatação dessa tese seguiu o modelo alternativo estabelecido pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Saúde da Faculdade de Medicina na Universidade Federal de Uberlândia. Este modelo determina que os resultados sejam apresentados em formato de artigos científicos.

A organização da tese contempla as seguintes seções: **Fundamentação Teórica**, a qual será apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na tese; **Objetivos**, no qual são descritos os propósitos do estudo; **Resultados**, que apresenta os dois artigos elaborados; **Conclusão**, que sintetiza os principais resultados do estudo; **Perspectivas**, que descreve expectativas para futuros estudos; **Pós-texto**, que inclui referências bibliográficas e apêndices.

O primeiro artigo intitulado “*The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy*”, teve como objetivo principal examinar a associação do número de episódios alimentares com a qualidade da dieta e o estado nutricional em três momentos da QT em mulheres com CM. Este artigo foi publicado em 25 de novembro de 2019 no periódico *British Journal of Nutrition* (Fator de impacto = 3.718). De acordo com os estratos de pontuação calculados a partir do percentil do periódico – Journal Impact Percentile – JIF Percentile, obtidos pelo Journal Citation Reports (JCR Clarivate) ou pelo Scopus Elsevier a revista é considerada Qualis A2. Referência: LIMA M.T.M., et al. The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy. **Br J Nutr** 2020;123(4):410-418. doi:10.1017/S0007114519002952

O segundo artigo intitulado “*Eating earlier and more frequently is positively associated with better diet quality in female brazilian breast cancer survivors using tamoxifen*”, teve como objetivo principal investigar as associações do número de episódios alimentares e do horário das refeições com a qualidade e quantidade da dieta, parâmetros antropométricos e de composição corporal em mulheres submetidas à terapia endócrina com tamoxifeno para o CM.

Este artigo foi publicado em 06 de maio de 2022 no periódico *Journal of Academy of Nutrition and Diet* (Fator de impacto = 4.910). De acordo com os estratos de pontuação calculados a partir do percentil do periódico – Journal Impact Percentile – JIF Percentile, obtidos pelo Journal Citation Reports (JCR Clarivate) ou pelo Scopus Elsevier a revista é considerada Qualis A2. Referência: LIMA M.T.M., et al. Eating Earlier and More Frequently Is Associated With Better Diet Quality in Female Brazilian Breast Cancer Survivors Using Tamoxifen [published online ahead of print, 2022 May 6]. **J Acad Nutr Diet.** 2022; S2212-2672(22)00267-2.

doi:10.1016/j.jand.2022.05.004

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A seguir serão abordados aspectos referentes ao CM, epidemiologia e fatores de risco, bem como o processo de carcinogênese mamária. Serão descritos os tipos de tratamentos para o CM, com enfoque na terapia sistêmica e seus efeitos adversos de importância nutricional. Em seguida, será feita uma revisão sobre crononutrição e variáveis relacionadas.

2.1 Câncer de mama

2.1.1 Conceito e histórico

O CM pode ser definido, de uma forma geral, por uma proliferação desordenada de células anormais na mama que forma um tumor com potencial de invadir outros órgãos (INCA, 2020).

No ano de 300 a.C., Hipócrates nomeia o câncer como “Karkinoma” em grego ou “caranguejo” pois o tumor e os vasos sanguíneos a seu redor lembravam um caranguejo com as patas espalhadas na areia, representando uma

das primeiras hipóteses sobre o carcinoma mamário (HANEVELD, 1984). Galeno, em 168 d.C, supõe uma causa universal, no qual considerava o CM como uma dose elevada de bile negra e conclui que se tratava de uma doença sistêmica (HANEVELD, 1984).

O processo de evolução do tratamento para o CM foi possível devido a influências sociais, culturais, econômicas e científicas (LAKHTAKIA, 2014). Nos séculos 16 a 18, considerado a “época de ouro” para o surgimento de inovações cirúrgicas, a remoção da mama por diferentes técnicas, ainda que precárias, era a esperança de alívio e cura (ARIEL; CLEARLY, 1987). Diante da hipótese inicial da dependência hormonal do CM, técnicas cirúrgicas como a adrenalectomia e hipofisectomia surgiram como modalidade terapêutica, sendo também denominado como “cirurgia endócrina” (HUGGINS; BERGENSTAL, 1952). Com o tempo, a “cirurgia endócrina” foi substituída pela terapia hormonal e, em última análise, por métodos farmacológicos de redução da produção de estrogênio ou seus efeitos com agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante, moduladores do receptor de estrogênio e inibidores da aromatase (EKMEKTZOGLOU et al., 2009).

Somado a isso, o século 20 teve avanços rápidos na radiação e no surgimento de novas formas de tratamentos sistêmicos, como a quimioterapia, e que juntamente com a realização de vários ensaios clínicos ofereceram novas perspectivas sobre o manejo do CM (EKMEKTZOGLOU et al., 2009; LAKHTAKIA, 2014).

2.1.2 Epidemiologia e fatores de risco

A incidência e mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, com estimativa recente de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes em 2020 (FERLAY et al., 2021).

O CM se tornou o tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo, com estimativas de 2,3 milhões de novos casos e a principal causa de morte em mulheres em 2020 (IARC, 2020). Em países de baixa e média renda, como o Brasil, as taxas de incidência foram substancialmente mais baixas, ainda que em aumento, comparado aos países de alta renda, como aqueles na América do Norte e na Europa (IARC, 2020). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou mais de 66 mil novos casos a cada ano no triênio 2020-2022 e 18 mil óbitos em mulheres em 2020, representando o maior percentual entre os diferentes tipos de câncer (INCA, 2020).

Diversos fatores de risco para o CM foram bem estabelecidos pelos estudos epidemiológicos realizados até o momento. Dentre os principais fatores de risco não modificáveis, encontram-se a idade avançada, histórico familiar de CM, sexo feminino, mulheres brancas comparado às afro-americanas, etnia (mulheres asiáticas, hispânicas e americanas possuem menor risco) e alterações genéticas, como principal exemplo a mutação hereditária nos genes BRCA1 ou BRCA2 (ACS, 2019). Consumo alimentar inadequado, sobrepeso e obesidade, não ser fisicamente ativo, terapias hormonais após a menopausa, usar contraceptivos orais, ter filhos após os 30 anos de idade ou não ter e, consumir diariamente mais do que uma dose de bebida alcoólica, são considerados alguns dos fatores de risco modificáveis (ACS, 2019).

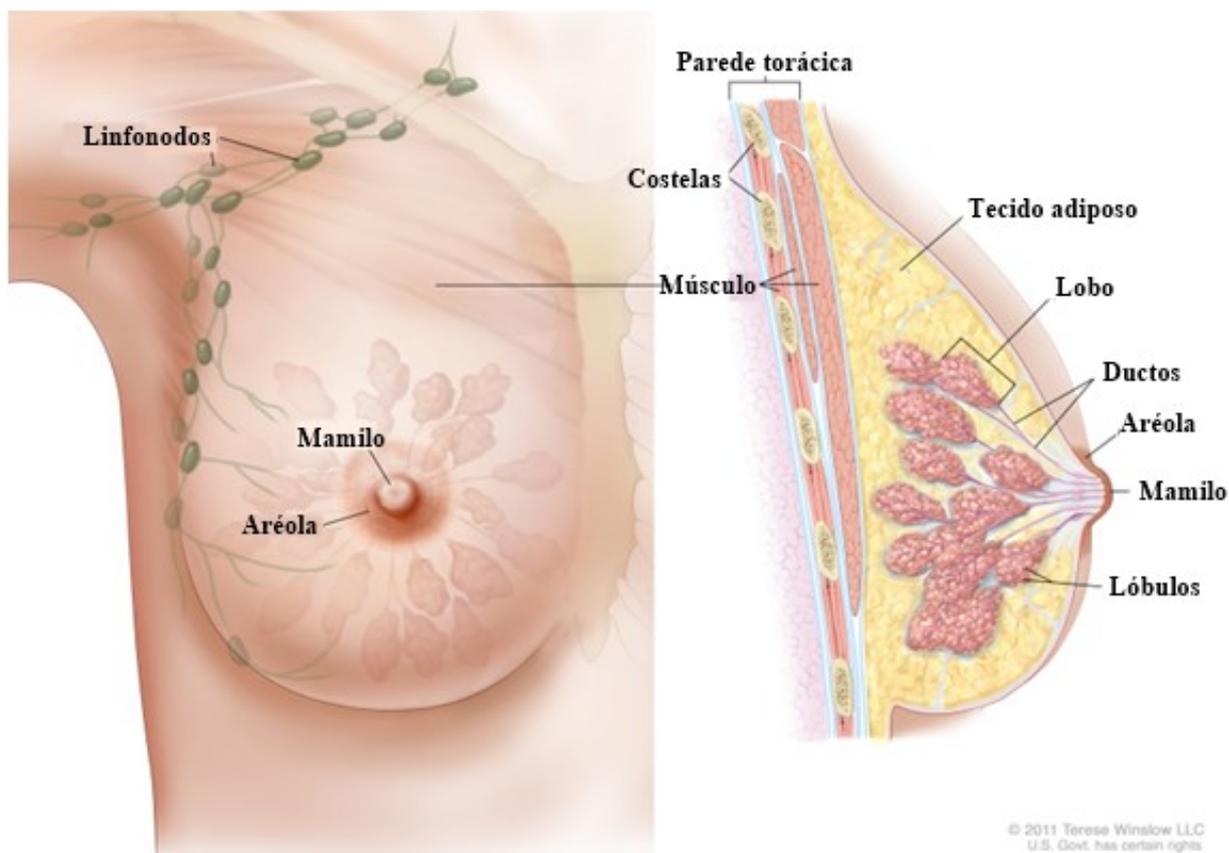
Importantes estudos populacionais conduzidos nas últimas décadas mostram a importância do consumo alimentar inadequado com a incidência e recorrência do CM (BUCKLAND et al., 2012; CHLEBOWSKI et al., 2006; FARVID et al., 2021). Um estudo multicêntrico randomizado conduzido com 2.437 mulheres com CM em estágio inicial (*Women's Intervention Nutrition Study - WINS*) verificou que a redução da ingestão de gordura dietética (aproximadamente 10% das calorias totais) resultou em perda de peso e impactou favoravelmente a sobrevida livre da doença após 60 meses de intervenção (CHLEBOWSKI et al., 2006). O estudo de coorte realizado com mais de 300,000

mulheres de 10 países europeus (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - EPIC*) verificou que mulheres com alto escore do índice *Mediterranean diet score* apresentaram menor risco de CM, principalmente cânceres com receptores de estrógeno e progesterona negativos (BUCKLAND et al., 2012). No entanto, os achados com a dieta mediterrânea são mistos e outros estudos não encontraram associações significativas (CADE et al., 2011; FUNG; HU, 2006). Além disso, o estudo randomizado controlado de intervenção dietética *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL) não verificou impacto do maior consumo de frutas e vegetais na incidência e mortalidade do CM em um seguimento de aproximadamente 7 anos (PIERCE et al., 2007), evidenciando a necessidade de explorar melhor essas variáveis.

2.1.3 Carcinogênese mamária

O CM ocorre quando há um crescimento desregulado de células em qualquer um dos componentes da mama (WINTERS et al., 2017). Dentre os componentes, a mama é formada basicamente por três tipos de tecidos: o tecido glandular (constituído por lobos que se subdividem em lóbulos e estes, por sua vez, são compostos por alvéolos), tecido adiposo e tecido conjuntivo (estroma) (ONDREJKA, 2012), como demonstrado na Figura 1. Cada lóbulo é considerado a unidade funcional da glândula mamária (ONDREJKA, 2012) e é o local mais comum para o desenvolvimento da doença (WINTERS et al., 2017). O mamilo e a aréola são constituídos por glândulas sebáceas hipertrofiadas, denominadas glândulas de Montgomery, que protegem a epiderme deste local por meio da formação de uma camada hidrolipídica superficial (ONDREJKA, 2012) (Figura 1).

Figura 1. Anatomia da mama feminina.



Fonte: Adaptado e traduzido de *National Cancer Institute - United States* (2002).

Atualmente, existem 21 tipos de CM histologicamente distintos e quatro variações moleculares diferentes. A maioria dos CM é do tipo invasivo, o qual pode se estender além dos ductos e glândulas para os tecidos circundantes e os linfonodos (WINTERS et al., 2017). O carcinoma invasivo e o carcinoma ductal in situ, que normalmente não se espalha além do lóbulo mamário, são considerados os mais comuns. Outros, como tumores filodes e angiossarcoma, são menos comuns (ACS, 2019).

Técnicas moleculares são realizadas para determinar a presença ou ausência de receptores hormonais de estrogênio (RE), progesterona (RP) e da concentração do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) nas células do câncer (ACS, 2019). Os principais subtipos moleculares são: luminal A, sendo RE positivo e/ou RP positivo, e HER-2 negativo; luminal B, sendo RE positivo e/ou

RP positivo, além de altamente positivo para HER-2 ou ki67 (marcador de uma grande proporção de células em divisão ativa); HER-2, expressando excessivamente HER2, mas não expressando os receptores hormonais RE positivo e RP positivo; e o triplo negativo, não expressando RE, RP e HER-2, sendo associado a um pior prognóstico a curto prazo quando comparado aos demais. As células tumorais também são examinadas segundo o grau de diferenciação do tumor, utilizado para prever o prognóstico (ACS, 2019). Além disso, altos níveis de Ki67 estão associados a piores resultados de CM. O ponto de corte para ki67 é variável, sendo 14% ou mais núcleos tumorais ki67-positivos considerado visível para avaliação humana (CHEANG et al., 2009).

2.2 Tratamentos antineoplásicos

O tratamento para o CM pode ser altamente eficaz quando diagnosticado precocemente, com probabilidade de sobrevivência de 90% (WHO, 2020). O plano de tratamento pode ser dividido em duas modalidades e diferencia-se de acordo com os subtipos tumorais e características individuais, como idade e estado de saúde geral do paciente (ACS, 2019). A primeira modalidade de tratamento é a local, ou seja, tratando diretamente o tumor sem afetar as demais células, como cirurgia e radioterapia. A segunda modalidade é a sistêmica, como QT, terapia endócrina e terapia-alvo, com uso de drogas por via oral ou venosa, agindo em células cancerosas em qualquer parte do corpo, não apenas localmente (WHO, 2020; ACS, 2019).

2.2.1 Tratamento local

Em relação aos tratamentos locais, a cirurgia pode ocorrer de forma conservadora, com a ressecção parcial da mama acometida e retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, podendo ser denominada setorectomia,

tumorectomia ou quadrantectomia. Enquanto na cirurgia não conservadora, ocorre a retirada da mama com pele, complexo aréolo papilar, linfonodos axilares e até mesmo músculos peitorais, sendo designada mastectomia (ACS, 2019). A radioterapia também é um tratamento local, consistindo na utilização de equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano previamente demarcadas (INCA, 2020). Embora a junção do tratamento radioterápico com a cirurgia demonstre reduzir a taxa de recidiva local (CLARKE et al., 2005), esforços estão em andamento para identificar os reais benefícios da radioterapia local ou loco-regional mesmo entre aqueles pacientes com risco muito baixo de recorrência (idade avançada, tamanho pequeno do tumor e positividade do receptor de estrogênio), nos quais a radioterapia talvez possa ser omitida (SPEERS; PIERCE, 2016).

2.2.2 Terapia sistêmica

A terapia sistêmica para o CM pode ocorrer antes ou depois da cirurgia, sendo denominada neoadjuvante e adjuvante, respectivamente (WHO, 2020). Quando ocorre antes da cirurgia, possui o intuito de reduzir o tamanho do tumor para facilitar a remoção cirúrgica, tornando-a mais fácil e menos extensa; quando ocorre após a cirurgia, a terapia sistêmica tem como objetivo eliminar células tumorais não detectadas que possam ter migrado para outros órgãos e tecidos (ACS, 2019).

A QT, terapia endócrina, terapias-alvo e imunoterapias baseiam-se em diferentes mecanismos de ação da atividade anticâncer que podem melhorar tanto a sobrevida livre da doença quanto a sobrevida geral (ACS, 2019; HARBECK; GNANT, 2017). A escolha do tratamento é determinada com base no risco inicial, o qual é estimado por um número de metástases linfonodais, tamanho do tumor, grau histológico e subtipos moleculares. Recentemente, o escore de expressão Ki67 e os resultados do ensaio multi-gene para células cancerosas também foram

utilizados para prever o benefício da QT para pacientes com CM RE positivo (HARBECK; GNANT, 2017).

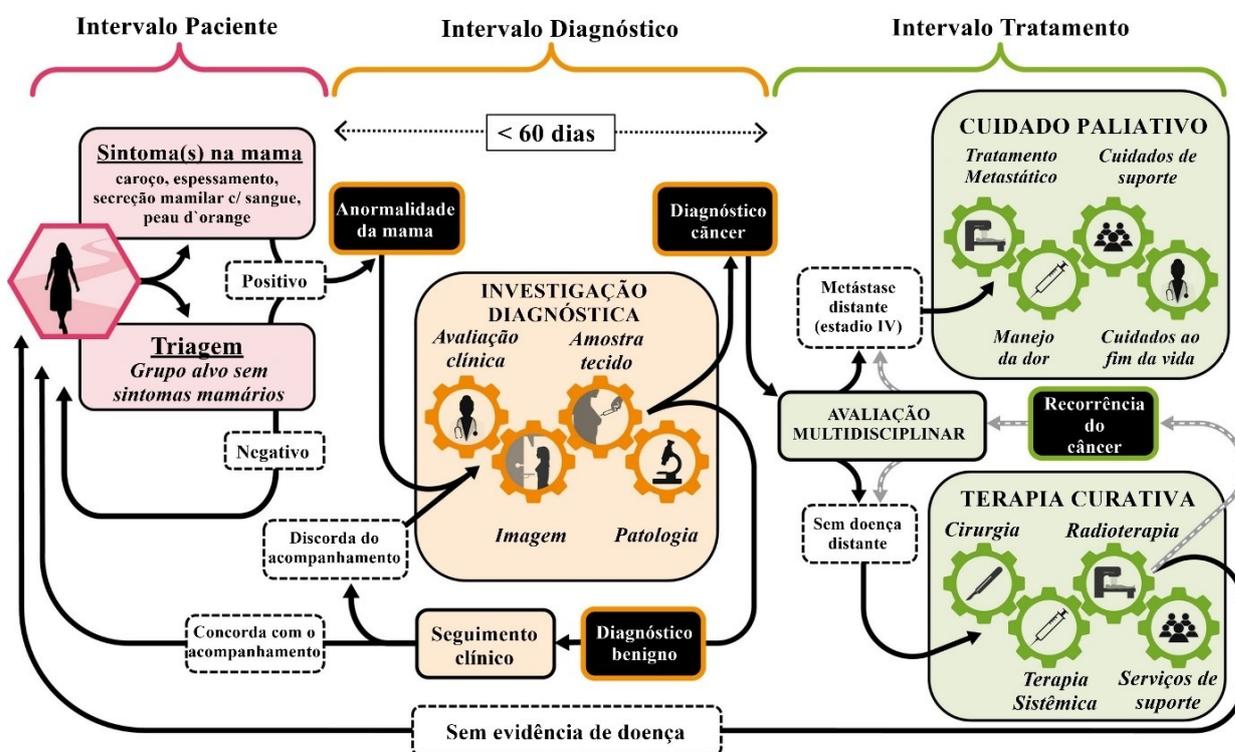
Os quimioterápicos atuam, principalmente, nas células com alto potencial proliferativo. A QT, seja ela adjuvante ou neoadjuvante, é comumente administrada por um período total de três a seis meses, dependendo dos medicamentos utilizados, e em ciclos que duram, geralmente, duas ou três semanas (ACS, 2019). Os medicamentos utilizados para o CM incluem agentes alquilantes (ciclofosfamida), antraciclinas (doxorrubicina), antimetabólitos (metotrexato e fluorouracilo) e taxanos (paclitaxel e docetaxel), podendo ser administrados em combinação ou sequência (ACS, 2019; HARBECK;GNANT, 2017).

A terapia endócrina com tamoxifeno ou inibidores de aromatase bloqueia ou reduz a capacidade do corpo de produzir estrógeno, interrompendo ou atrasando a progressão de tumores hormônio-sensíveis (ACS, 2019; HARBECK; GNANT, 2017).

O tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógeno, é amplamente utilizado como terapia endócrina adjuvante em indivíduos que expressam os RE e/ou RP, principalmente, nas mulheres pré-menopausadas (EBCTCG, 2011), melhorando substancialmente o prolongamento de intervalos livres da doença e resultados de sobrevivência (DAVIES et al., 2013). A dose diária habitual prescrita é de 20 mg por via oral (GOETZ et al., 2018), sendo metabolizado no fígado e excretado predominantemente nas fezes (OSBORNE, 1998). Cada vez mais recomenda-se a utilização de 10 anos de tamoxifeno ou de 4,5 a 6 anos de tamoxifeno seguido de mais 5 anos de um inibidor de aromatase para maior efetividade dos resultados (GRADISHAR et al., 2021).

A Figura 2 ilustra o caminho universal proposto pela *Breast Health Global Initiative* (DUGGAN et al., 2020) para o tratamento do CM dividido em três etapas de cuidados sequenciais: intervalo do paciente, intervalo de diagnóstico e intervalo de tratamento.

Figura 2. Manejo do câncer de mama em três etapas de cuidados sequenciais.



Fonte: Adaptado e traduzido de Dugaan et al. (2020).

2.2.2.1 Efeitos adversos da terapia sistêmica de importância nutricional

Diferentes efeitos adversos são observados durante a terapia sistêmica (GUDGEON, 2014; BURSTEIN, 2020). O conhecimento desses efeitos são importantes e merecem atenção, principalmente, devido a diminuição da aderência ao tratamento pelos pacientes (CHIRGWIN et al., 2016).

Em relação aos efeitos adversos de importância nutricional, alterações do paladar durante à QT podem ocorrer em 45 a 84% dos pacientes oncológicos e podem durar horas, semanas ou vários meses após o término do tratamento (BELQAID et al., 2014). As modificações do paladar estão relacionadas à falta de apetite, diminuição da ingestão de energia e nutrientes, mudança da relação com os alimentos, alteração da preferência alimentar (IJPMA et al., 2015), entre outros. Um estudo prospectivo realizado por Marinho et al. (2017) verificou

modificações no paladar nas mulheres com CM durante a QT, com maior prevalência no ciclo intermediário do tratamento. Além disso, os autores verificaram um maior apetite por alimentos salgados no ciclo intermediário e final, comparado ao ciclo inicial da QT. Custódio et al. (2016) verificaram um impacto negativo na ingestão de micro e macronutrientes durante a QT em pacientes com CM. Em termos qualitativos, os autores verificaram, por meio de índice alimentar, a diminuição do consumo de frutas, e vegetais verdes e alaranjados durante o tratamento (CUSTÓDIO et al., 2016).

Adicionalmente, modificações no peso corporal podem ocorrer durante a QT, sendo observados tanto a perda (RYAN et al., 2019) como o ganho de peso (CUSTÓDIO et al., 2016). A perda de peso pode ser decorrente de efeitos como náusea, vômitos e anorexia (BOSAEUS; DANERYD; LUNDHOLM, 2002). No entanto, especificamente em pacientes com CM, observa-se maior propensão a ganhar do que perder peso durante o tratamento (VAN DEN BERG et al., 2017). Embora as causas do ganho de peso ainda não sejam suficientemente esclarecidas, algumas suposições são feitas: falência ovariana prematura induzida por QT (GORDON et al., 2011); aumento da fadiga, que pode proporcionar diminuição da atividade física habitual (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 1997; IRWIN et al., 2008); retenção hídrica (SEO; KIM, 2011) e possível redução do gasto energético de repouso durante e após o tratamento (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 1997). Custódio et al. (2016) verificaram ganho de peso (de aproximadamente 1 kg) em mulheres com CM após o ciclo final da QT, comparado ao início do tratamento. Ademais, van den Berg et al. (2017) verificaram por meta-análise uma variação de -0,8 a 7,7 kg no peso corporal durante a QT em mulheres com CM, com uma mudança de peso médio combinada de 2,7 kg (Intervalo de confiança de 95%: 2,0-3,3). O excesso de peso pré-diagnóstico (CAAN et al., 2008), assim como o ganho de peso durante a QT é indesejável considerando o aumento do risco de recorrência do CM e mortalidade nessas mulheres (BRADSHAW et al., 2012).

Em relação às terapias hormonais, com tamoxifeno ou inibidores de aromatase, efeitos adversos podem ocorrer devido à privação do estrogênio, impactando nos sistemas corporais como o reprodutivo, músculo esquelético e cardiovascular (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018). Modificações no estado nutricional, como o ganho de peso durante o tratamento, ainda são controversos e precisam ser melhor explorados (SAQUIB et al., 2007). Uma dieta inadequada, diminuição da prática de exercício físico e idade ≤ 49 anos têm sido associados com o ganho de peso durante a terapia endócrina (RAGHAVENDRA et al., 2018). Lima et al. (2017) observaram que mulheres com CM com menos de 3 anos de terapia endócrina com tamoxifeno e que foram submetidas a QT prévia, apresentaram mais sobrepeso e obesidade em comparação com as mulheres sem QT prévia, sugerindo um possível efeito residual deste tratamento na modificação do peso corporal. Além disso, em um estudo prospectivo com 272 mulheres francesas submetidas a QT, observou-se maiores mudanças de peso corporal após 6 e 12 meses do final deste tratamento (TRÉDAN et al., 2010).

2.3 Índices dietéticos

A avaliação de padrões alimentares, em comparação a uma abordagem reducionista focada em fatores dietéticos específicos, é uma estratégia relativamente nova e mais promissora para investigar as relações entre consumo alimentar e câncer (MAYNE; PLAYDON; ROCK, 2016). Neste contexto, recentes recomendações da *American Cancer Society* enfatizam a inclusão de um padrão dietético saudável, com inclusão de vegetais, frutas e grãos integrais, além de evitar o consumo de alimentos processados, com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento de cânceres ao longo da vida (ACS, 2019).

Os estudos com índices dietéticos têm sido amplamente utilizados para verificar o risco de desenvolvimento do CM (DANDAMUDI et al., 2018; KORD-VARKANEH et al., 2020; SEDAGHAT et al., 2018). Além disso, escores da

qualidade da dieta obtidos por índices têm sido associados com o prognóstico da doença (WANG et al., 2020a) e resultados em saúde nos diferentes tratamentos para o CM (CUSTÓDIO et al., 2016; ORCHARD et al., 2018; REITZ et al., 2020). Em uma revisão sistemática realizada por Du et al. (2018), diferentes índices dietéticos para obtenção de escores de qualidade da dieta foram utilizados para avaliar o risco de CM, entre eles: *Dietary Inflammatory Index*, *Mediterranean diet score*, *Healthy Eating Index (HEI)*, *Alternate Healthy Eating Index*, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, e *Low-carbohydrate diet*. A associação inversa mais consistente foi observada para variações do *Mediterranean diet score* (DU et al., 2018). No Brasil, estudos que avaliaram desfechos em saúde com índices dietéticos em mulheres, em sua maioria, utilizaram o *Dietary Inflammatory Index* (CUSTÓDIO et al., 2019; L D SANTOS et al., 2020) e a versão do HEI adaptada e revisada para a população brasileira, denominada Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) (CECCATTO et al., 2014; CUSTÓDIO et al., 2016; DI PIETRO et al., 2007; MAZZUTTI et al., 2021; REITZ et al., 2020).

2.3.1 Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R)

O *Health Eating Index (HEI)*, originado em 1995 (KENNEDY et al., 1995), é composto por componentes alimentares de adequação e moderação que, por meio de escores pré-estabelecidos, possui a finalidade de mensurar a qualidade da dieta. O HEI-1995 foi desenvolvido usando a pirâmide alimentar proposta pelo governo norte americano no *Dietary Guidelines for Americans* (USDA, 1995). Novas publicações das Diretrizes Dietéticas pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos a cada 5 anos, levam à necessidade de revisões periódicas dos índices dietéticos. Portanto, a estrutura do HEI foi revisada e atualizada três vezes desde o HEI-1995 (GUENTHER et al., 2008, 2013; KREBS-SMITH et al., 2018).

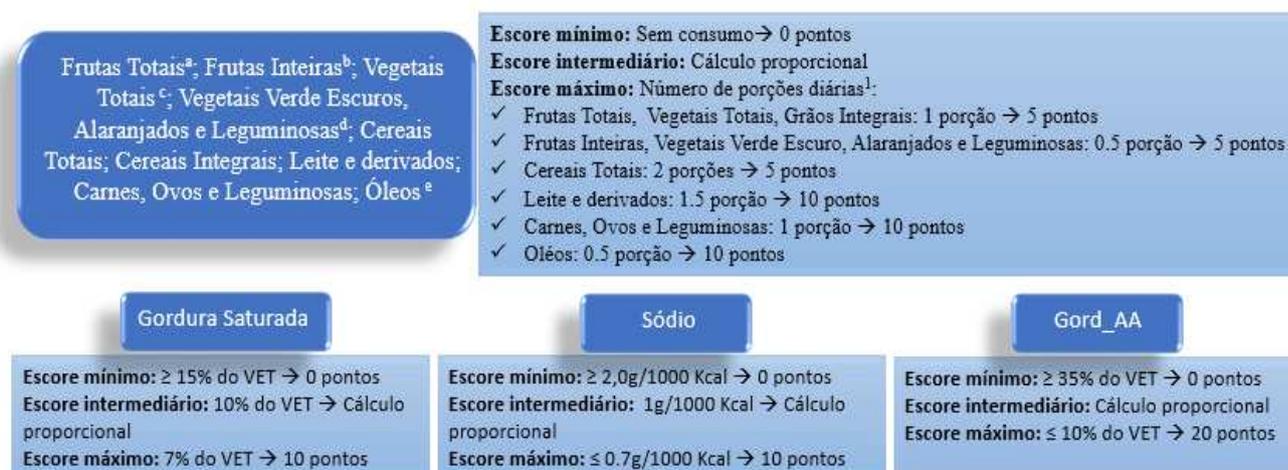
Considerando a importância da realização de estudos de consumo alimentar no Brasil e a necessidade de que estes forneçam informações úteis para construir indicadores da saúde nutricional na população, Fisberg et al. (2004) avaliaram e adaptaram o HEI-1995 para a avaliação da qualidade global da dieta na população brasileira, gerando o Índice de Qualidade da Dieta (IQD). Para tanto, adaptações foram realizadas seguindo recomendações da Pirâmide Alimentar Adaptada para a população brasileira proposta por Philippi et al. (1999). Além disso, devido ao hábito alimentar do brasileiro de consumir feijão diariamente, foi adicionado o componente Leguminosas, a fim de não superestimar o consumo no componente Carnes e Ovos (FISBERG et al., 2006). Portanto, o IQD é obtido por uma pontuação entre 10 componentes para avaliar adequação, moderação e variedade da dieta, a saber: Cereais; Frutas; Verduras e Legumes; Leite e Derivados; Carne e Ovos; Leguminosas (6 componentes de adequação); Gordura Total; Colesterol e Sódio (3 componentes de moderação). O décimo componente representa a medida da “Variedade do consumo alimentar” (FISBERG et al., 2004, 2006).

Baseado no HEI-2005 (GUENTHER et al., 2008), Previdelli et al. (2011) revisaram o IQD, desenvolvendo o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R). Recomendações do Guia Alimentar para a População Brasileira de 2006 (vigente na época do estudo) (BRASIL, 2006) e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2007) foram utilizados na revisão. O IQD-R apresenta 12 componentes, intitulados: Cereais Totais; Cereais Integrais; Frutas Totais; Frutas Integrais; Vegetais Totais; Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas; Leite e Derivados; Carnes, Ovos e Leguminosas; Óleos; Gordura Saturada; Sódio; e calorias provenientes de Gordura Sólida, Álcool e Açúcar de adição (Gord_AA).

O número de porções dos componentes do IQD-R foi recomendado para 1000 kcal como preconizado pelo Guia Alimentar para População Brasileira (BRASIL, 2006). No entanto, como os componentes Frutas Inteiras, Vegetais Verdes-escuros, Alaranjados e Leguminosas e Cereais Integrais não possuem recomendações específicas no Guia (BRASIL, 2006), suas respectivas porções

foram computadas proporcionalmente aos componentes Frutas Totais, Vegetais Totais e Cereais, Raízes e Tubérculos (PREVIDELLI et al., 2011). Para o sódio, a pontuação máxima (0,75 g / 1.000 kcal) foi baseada na ingestão adequada para jovens e adultos de 1,5 g (IOM, 2004) e consumo energético de 2000 kcal (BRASIL, 2006). A pontuação intermediária (1 g / 1.000 kcal) foi calculada a partir do valor máximo estimado pelo Guia (BRASIL, 2006) que é de 2 g e consumo energético de 2.000 kcal. Já a pontuação mínima (2 g / 1.000 kcal) foi obtida considerando o dobro do recomendado pelo Guia (BRASIL, 2006) (PREVIDELLI et al., 2011). Para a gordura saturada, a pontuação máxima (7% do Valor Energético Total – VET) foi definida segundo diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2007); e a pontuação mínima (15% do VET) foi definida pelo percentil 85 da curva de distribuição do consumo pela população do estudo (PREVIDELLI et al., 2011). Por fim, para o componente Gord_AA a pontuação máxima ($\leq 10\%$ do VET) e a pontuação mínima ($\geq 35\%$ do VET) foram definidas pelos percentis 16 e 85, respectivamente, das curvas de distribuição do consumo da população do estudo (PREVIDELLI et al., 2011), devido à falta de recomendação brasileira específica para este componente. Para os componentes Gordura Saturada, Sódio e Gord_AA, quanto maior a ingestão, menor o escore. Pelo melhor do nosso conhecimento, esse é considerado o índice alimentar mais atual para avaliação da qualidade da dieta em brasileiros. A Figura 3 resume os componentes e critérios de pontuação do IQD-R.

Figura 3. Critérios de pontuação para componentes do Índice de Qualidade da Dieta Revisado.



Fonte: Traduzido de Lima et al. (2020).

Legenda: VET, Valor energético total; Gord_AA, calorias provenientes de Gordura sólida, Álcool e Açúcar de adição. ^a Inclui frutas e sucos natural de frutas; ^b Exclui sucos de frutas; ^c Inclui leguminosas após atingir pontuação máxima do componente Carnes, Ovos e Leguminosas; ^d Inclui leguminosas após atingir pontuação máxima para o componente Carnes, Ovos e Leguminosas, e Vegetais Totais; ^e Inclui gorduras mono e poliinsaturadas, óleos de oleaginosas e de peixe. ¹O número de porções diárias foi ajustado pela densidade energética (1000 kcal/dia).

2.4 Crononutrição

A cronobiologia é a ciência que estuda a organização temporal dos seres vivos (MENNA-BARRETO; WEY, 2007). Um conceito fundamental para esse tema é o de ritmo biológico, que diz respeito às atividades biológicas e funções que se repetem periodicamente, em ciclo, em geral sincronizadas com os ciclos da natureza (REINKE; ASHER, 2019). Os ritmos biológicos circadianos são aqueles com período entre 20 e 28 horas e que tendem a sincronizar-se com o dia social de 24 horas (HALBERG, 1989). Estes organizam temporalmente inúmeras variáveis fisiológicas e comportamentais, como por exemplo o ciclo de sono-vigília, a temperatura corporal e secreções de diversos hormônios (ROTENBERG; MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003). Ademais, o ritmo circadiano é regulado principalmente pelo ciclo claro e escuro por meio de um

componente central localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico, o qual é didaticamente chamado de “relógio central”. Este, por sua vez, gera ritmos endógenos a partir da integração com os sinais fóticos, e tal informação rítmica reinicia outros “relógios” periféricos localizados em órgãos como o tecido adiposo, o pâncreas, o fígado, o trato gastrointestinal e o musculoesquelético, garantindo que todas as funções corporais ocorram na sequência de tempo adequada (REINKE; ASHER, 2019). Em nível molecular, o sistema circadiano é composto por circuitos de *feedback* de transcrição e tradução que envolvem vários genes da via do ritmo circadiano, como o *Brain and Muscle Arnt-like Protein-1* (BMAL 1), *Period 1 e Period 2* (PER 1 / 2), *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (CLOCK), entre outros (KIM et al., 2019). Esse complexo sistema é também denominado de Sistema de Temporização Circadiana (STC).

Uma importante informação acerca da regulação do STC é que os componentes circadianos periféricos presentes em órgãos como fígado, músculo, tecido adiposo e pâncreas integram os sinais do marcapasso central com os fatores ambientais e comportamentais, incluindo luz, sono, atividade física e alimentação, regulando o metabolismo de forma rítmica (POGGIOGALLE; JAMSHED; PETERSON, 2018). Assim, o STC que contempla uma organização endógena rítmica regulada por mudanças externas de acordo com o período do dia, tem seus componentes periféricos também regulados pelo jejum e alimentação, em especial pela periodicidade e pelos horários das refeições (ALMOOSAWI et al., 2016). Os fatores que impõem periodicidade aos ritmos biológicos são conhecidos como *zeitgebers* (termo alemão para "fornecedor de tempo") ou sincronizadores (arrastadores) de tempo (REINKE; ASHER, 2019).

Embora a importância da sincronização do STC seja reconhecida há muito tempo (HALBERG, 1989), seu impacto sobre a nutrição e o metabolismo é um tema relativamente novo. Denominado de crononutrição, esse tema propõe que os nutrientes ou o horário das refeições por si só possam impactar o sistema circadiano (CRISPIM; MOTA, 2019; OIKE et al., 2010). Assim sendo, a

ritmicidade alimentar tem sido considerada um *zeitgeber* dominante (REINKE; ASHER, 2019). Além disso, a relação inversa pode ocorrer, ou seja, a sincronização ou dessincronização do sistema circadiano é capaz de influenciar o horário do consumo alimentar (MOTA et al., 2014; ST-ONGE et al., 2017).

Estudos têm demonstrado que o consumo alimentar em momentos que contradizem os ritmos circadianos do ciclo claro-escuro, como o período destinado ao sono, pode arrastar a expressão dos genes do relógio na maioria dos tecidos periféricos, ocasionando a dessincronização entre a fase normal dos ritmos circadianos internos e os ciclos ambientais de 24 horas (DAMIOLA et al., 2000; OIKE; OISHI; KOBORI, 2014; REINKE; ASHER, 2019; STOKKAN et al., 2001). Este desalinhamento, também chamado de cronodisrupção - que também envolve outros sincronizadores exógenos e endógenos, como a luz à noite e produção de melatonina (ERREN; REITER, 2009) -, está associado a efeitos negativos na saúde como obesidade, síndrome metabólica (GARAULET; MADRID, 2010) e risco de desenvolvimento de câncer (HOFFMAN et al., 2009; PALOMAR-CROS et al., 2021; PERRIGUE et al., 2013).

2.4.1 Crononutrição e regulação do peso corporal

Estudos têm sugerido que omitir o café da manhã e consumir maior energia à noite parecem ser importantes indicadores de risco nutricional com papel significativo no ganho de peso e obesidade (ALJURAIBAN et al., 2015; JAKUBOWICZ et al., 2013; XIAO; GARAULET; SCHEER, 2019). Xião, Garaulet e Scheer (2015) mostraram que um maior percentual da ingestão energética total consumida durante o período da manhã foi associado à redução de aproximadamente 50% na chance de adquirir sobrepeso ou obesidade. A relação causal entre essas variáveis foi confirmada em uma recente meta-análise que incluiu estudos observacionais entre 2003 e 2019. Foi verificado que omitir o café da manhã aumentou o risco de sobrepeso e obesidade em 48% em estudos

transversais e 44% em estudos de coorte, sem diferença significativa nesses resultados entre as diferentes faixas etárias, gêneros, regiões e condições econômicas (MA et al., 2020).

Já é também descrito na literatura que o consumo energético no período da manhã pode influenciar positivamente resultados de intervenções para redução do peso corporal (JAKUBOWICZ et al., 2013). Em um estudo de intervenção de 12 semanas, o grupo de mulheres com maior consumo de calorias no café da manhã (versus o grupo com maior consumo de calorias no jantar) apresentaram maior perda de peso, menor concentração sérica de grelina e dos escores médios de fome, e maiores escores médios de saciedade, sugerindo que a concentração energética em horários precoces do dia, como no período da manhã, pode aumentar a saciedade (JAKUBOWICZ et al., 2013).

Além da distribuição de calorias ao longo do dia, o horário das refeições também pode influenciar resultados de intervenção para redução do peso corporal. Garaulet et al. (2013) categorizaram os indivíduos de acordo com o horário cedo ou tarde do café da manhã, almoço e jantar. Os autores verificaram que os participantes que relataram realizar o almoço tardiamente, após o horário mediano (15:00 horas), apresentaram menor perda de peso durante a intervenção. Também, um outro estudo de intervenção para perda de peso de aproximadamente 18 semanas, realizado com mais de 3,000 espanhóis, verificou que os participantes que apresentaram o ponto médio do consumo alimentar diário (também denominado como *caloric midpoint*) maior que a mediana do ponto médio do grupo, apresentaram menor perda de peso semanal, além de maiores concentrações de triglicérides e menor sensibilidade à insulina, quando comparado com os indivíduos com menor mediana do ponto médio (DASHITI et al., 2020).

Outros estudos com diferentes populações mostram a relação do horário das refeições e peso corporal. Baron et al. (2011) mostrou em um estudo transversal com 52 mulheres saudáveis que o consumo calórico após às 20:00

horas foi um preditor independente para o excesso de peso corporal. Além disso, estudo recente com crianças mostrou que o horário do tardio do jantar (após às 21:00 horas) parece aumentar significativamente a chance para sobrepeso e obesidade (MARTÍNEZ-LOZANO et al., 2020). Entretanto, estudo longitudinal prospectivo recente com gestantes não encontrou significância do horário das refeições e peso corporal (GONTIJO ET AL., 2019).

Outros fatores podem se associar com o peso corporal. Em um estudo de intervenção de 16 semanas, Gill e Panda (2015) verificaram que a redução do tempo de alimentação (intervalo entre a primeira e a última refeição) para 10 a 12 horas, comparado a uma duração de 14 horas, proporcionou redução significativa do Índice de Massa Corporal (IMC). Além disso, o cronotipo, definido como o aspecto biológico que determina a preferência individual para a realização das atividades ao longo do dia (MARQUES; MENNA-BARRETO, 1999), pode estar associado à obesidade, particularmente em indivíduos vespertinos (com preferência individual noturna) (TÜRKOĞLU; ÇETIN, 2019; XIAO; GARAULET; SCHEER, 2019). Vale ressaltar, ainda, que o efeito térmico dos alimentos pode sofrer variações ao longo do dia. Um estudo identificou maior efeito térmico dos alimentos na parte da manhã em comparação à tarde e à noite, e maior à tarde em comparação com a noite (ROMON et al., 1993). Entretanto, resultados considerando o efeito térmico dos alimentos são escassos e precisam ser mais bem explorados.

2.4.2 Crononutrição e qualidade da dieta

Estudos têm sugerido que o consumo alimentar no início do dia tem um efeito positivo na qualidade geral da dieta, enquanto o consumo alimentar tarde da noite tem um efeito negativo (CUADRADO-SOTO et al., 2020; GONTIJO et al., 2019; WANG et al., 2020b; WITTIG et al., 2017). Wang et al. (2020b) verificaram que um maior consumo energético no café da manhã (> 25% da

energia diária) foi associado com menor ingestão diária de nutrientes deletérios à saúde, como açúcar e gordura saturada. Um estudo brasileiro com gestantes mostrou uma associação inversa entre o horário mediano da primeira refeição (08:40 horas), supostamente o café da manhã, e a qualidade da dieta, especificamente para o consumo de frutas (GONTIJO et al., 2019). Somado a isso, Gallant, Lundgren e Drapeau (2014) em um estudo de revisão mostraram consistência desses achados em indivíduos vespertinos, mostrando uma pior qualidade da dieta neste grupo comparado aos indivíduos matutinos.

Além disso, um estudo brasileiro com 718 estudantes universitários investigou a variação do consumo alimentar diurno pela mediana do ponto médio calórico (< 15:00 horas) e sua associação com características da dieta. Os autores verificaram que os estudantes com o ponto médio calórico maior que a mediana apresentaram maior consumo de gordura, gordura saturada e colesterol, quando comparados àqueles com o ponto médio menor que a mediana (TEIXEIRA et al., 2019).

Estudos observacionais sugerem que o consumo regular do café da manhã está associado a uma ingestão diária mais favorável de micronutrientes e à qualidade da dieta em adultos (FAYET-MOORE et al., 2019; MATTHYS et al., 2007). Williams (2005) observou que aqueles que não realizavam o café da manhã eram mais propensos a ter uma ingestão inadequada de nutrientes, especialmente de tiamina, riboflavina, cálcio, magnésio e ferro. Recentemente, resultados semelhantes foram observados em adolescentes, com um consumo significativamente maior de micronutrientes no grupo que realizava o café da manhã, comparado àqueles que omitiam essa refeição (CUADRADO-SOTO et al., 2020). Além disso, as escolhas alimentares durante a noite são frequentemente baseadas na palatabilidade e no prazer e podem afetar negativamente a saúde (GALLANT; LUNDGREN; DRAPEAU, 2014).

Alguns grupos alimentares relacionados com uma pior qualidade da dieta podem impactar os relógios circadianos. Estudos em animais sugerem que uma

dieta rica em gordura e com alta ingestão de sal pode influenciar o ritmo circadiano, especificamente o ritmo da atividade locomotora, com a diminuição da expressão de genes relacionados ao ritmo biológico (KOHSAKA et al., 2007; OIKE et al., 2010; YOKOYAMA et al., 2020). Oosterman et al. (2020) observaram que animais alimentados com uma dieta rica em açúcar e gordura, restrito no período inativo (ou seja, de sono), apresentaram esteatose hepática e modificações na ritmicidade do gene do relógio hepático. Estes resultados indicam que a composição da dieta pode afetar os relógios circadianos, porém precisam ser mais bem explorados.

2.4.3 Frequência alimentar, regulação do peso corporal e qualidade da dieta

A frequência e regularidade das refeições podem influenciar tanto a composição e peso corporal quanto a qualidade da dieta (PAOLI et al., 2019; SCHWINGSHACKL et al., 2020; ZERÓN-RUGERIO et al., 2019).

Recente estudo transversal de 6 dias com adultos espanhóis mostrou que uma frequência alimentar ≤ 3 episódios por dia (versus ≥ 5 episódios por dia) foi associada a um IMC 1,88 vezes maior. Além disso, os autores mostraram que os participantes com maior frequência alimentar tinham um padrão circadiano de ingestão energética mais estável, o que significa que eram mais regulares em relação à frequência e horário das refeições (ZERÓN-RUGERIO et al., 2019). O estudo de coorte *Malmo Diet and Cancer*, relatou que comer > 6 refeições por dia reduz o risco de obesidade em comparação com < 3 refeições diárias (HOLMBÄCK et al., 2010). Nessa mesma direção, outros estudos populacionais mostraram relação inversa entre a frequência alimentar e obesidade (ALJURAIBAN et al., 2015; JÄÄSKELÄINEN et al., 2013; KIM; YANG; PARK, 2018; MA et al., 2003). No entanto, recentes estudos mostraram resultados controversos (KAHLEOVA et al., 2017; YILDIRAN;

MERCANLIGIL, 2019), evidenciando a necessidade de explorar melhor essas variáveis.

Possíveis explicações são propostas para compreender os benefícios da maior frequência alimentar no peso corporal. A frequência das refeições pode ter diferentes efeitos nas taxas metabólicas, incluindo gasto de energia e oxidação de carboidratos e gorduras (KAHLEOVA et al., 2014; STOTE et al., 2007). Além disso, a frequência alimentar pode ter uma influência sobre os hormônios da saciedade (grelina e leptina) e ritmos circadianos (PAOLI et al., 2019). Ainda, episódios alimentares frequentes podem aumentar a termogênese induzida por dieta (LEBLANC; DIAMOND, 1986)

Sugere-se que a maior frequência alimentar também pode impactar a qualidade da dieta. Em adultos americanos saudáveis, associações positivas entre a frequência alimentar e o HEI-2010 foram verificadas para a pontuação total do Índice e para a maioria dos grupos de alimentos, como Frutas Inteiras, Frutas Totais, Grãos Inteiros, Frutos do Mar e Proteínas Vegetais (ZHU; HOLLIS, 2016). Aljuraiban et al. (2015) concluíram que indivíduos adultos saudáveis com maior frequência alimentar, associado com um maior consumo energético no início do dia, apresentaram menor consumo de carne vermelha e álcool e maior consumo de frutas e leite e derivados.

Esses resultados corroboram com o impacto positivo da maior frequência alimentar na saúde, mas a recomendação do número ideal de episódios alimentares diários ainda não está bem estabelecida na literatura. Entretanto, a *American Dietetics Association* recomenda a distribuição energética diária em 4 a 5 episódios por dia (incluindo café da manhã), a fim de evitar o desenvolvimento de doenças (SEAGLE et al., 2009).

2.4.4 Crononutrição e câncer

Estudos atuais têm demonstrado que a cronodisrupção é um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer (BISHEHSARI; VOIGT; KESHAVARZIAN, 2020; SHAFI; KNUDSEN, 2019). Essas evidências têm convergido para a ideia de que o STC exerce controle rígido sobre os processos que impulsionam a tumorigênese, também comumente reconhecidos como “*cancer hallmarks*” (HANAHAN; WEINBERG, 2011; SULLI; LAM; PANDA, 2019). Em muitos organismos, por exemplo, a replicação do DNA ocorre mais provavelmente à noite (MATSUO et al., 2003; PLIKUS et al., 2013), restringindo assim a proliferação descontrolada (SULLI; LAM; PANDA, 2019). O desalinhamento circadiano pode então permitir que os processos que impulsionam a tumorigênese facilitem a transformação de células normais em células malignas (SULLI; LAM; PANDA, 2019). Ainda, sugere-se que o desalinhamento circadiano pode promover a sobrevivência de células cancerosas, tornando-as mais eficientes na utilização de fontes de energia disponíveis e na realização da lipogênese (SULLI et al., 2018). Embora o vínculo robusto entre a disrupção circadiana e o câncer esteja bem estabelecido, a compreensão mecanicista ainda é recente.

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* da Organização Mundial da Saúde, evidências epidemiológicas em humanos sugerem que a interrupção circadiana provocada pelo trabalho em turnos é provavelmente cancerígena (STRAIF et al., 2007). Interessantemente, uma das vias capazes de justificar a relação entre câncer e desalinhamento do STC é a alteração dos horários das refeições. Um estudo de coorte conduzido no Japão verificou que a omissão do café da manhã mostrou uma tendência na associação com mortalidade por câncer em homens (RR=1,27, p=0,07) (YOKOYAMA et al., 2016). Perrigue et al. (2013), em um estudo prospectivo com indivíduos entre 50-76 anos, verificaram que uma maior frequência alimentar (> 5 versus 1 a 2 episódios/dia) foi associada com um menor risco para desenvolvimento de câncer

colorretal (RR=0,62, $p<0001$). Resultados semelhantes foram observados para o risco de câncer de cólon (WEI et al., 2004).

Marinac et al. (2015) em um estudo realizado com mulheres saudáveis, mostraram que a redução da ingestão de energia à noite, a maior frequência alimentar e um maior jejum noturno reduziram a inflamação sistêmica no corpo (MARINAC et al., 2015). Os autores desse estudo concluíram que estes resultados podem reduzir subsequentemente o risco para o desenvolvimento de CM e doenças crônicas (MARINAC et al., 2015). Infelizmente, outros estudos nesta área com mulheres com CM não foram encontrados. Dessa forma, evidências na área de cronobiologia e sua relação com a recorrência do câncer e desfechos em saúde durante tratamentos antineoplásicos são necessários.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Esta tese teve dois objetivos principais: 1) Examinar a associação do número de episódios alimentares com a qualidade da dieta e o estado nutricional em três momentos da QT em mulheres com CM (Artigo 1); 2) Investigar as associações do número de episódios alimentares e do horário do consumo alimentar com a qualidade e quantidade da dieta, parâmetros antropométricos e de composição corporal em mulheres submetidas à terapia endócrina para o CM (Artigo 2).

3.2 Específicos

- Identificar a quantidade diária de episódios alimentares em mulheres com CM em três momentos da QT (T0, T1 e T2) (Artigo 1);
- Comparar o escore total e dos componentes do IQD-R e as variáveis antropométricas entre grupos de frequência alimentar em mulheres com CM em três momentos da QT (T0, T1 e T2) (Artigo 1);
- Verificar a associação do escore total e dos componentes do IQD-R e as variáveis antropométricas com a frequência alimentar diária em mulheres com CM em três momentos da QT (T0, T1 e T2) (Artigo 1);
- Identificar a quantidade diária de episódios alimentares em mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o CM (Artigo 2);
- Identificar o horário dos episódios alimentares e o horário do ponto médio de consumo alimentar em mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o CM (Artigo 2);

- Verificar a associação da frequência alimentar, horário dos episódios alimentares e do ponto médio do consumo alimentar com o escore total e dos componentes do IQD-R, consumo diário de energia e macronutrientes, variáveis antropométricas e de composição corporal em mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o CM (Artigo 2);
- Verificar comparações *post hoc* entre os episódios alimentares do dia (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar) e variáveis antropométricas e de composição corporal, e escore total do IQD-R em relação ao consumo diário de energia e macronutrientes em mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno para o CM (Artigo 2).

4. RESULTADOS

4.1 Artigo 1

Artigo intitulado: *The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy*. Este artigo foi publicado em 25 de novembro de 2019 no periódico British Journal of Nutrition (Fator de impacto = 3.718, estrato A2).

Referência: LIMA M.T.M., et al. The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy. **Br J Nutr** 2020;123(4):410-418.

doi:10.1017/S0007114519002952



The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy

Mariana Tavares Miranda Lima¹, Taynara Cruvinel Maruyama², Isis Danyelle Dias Custódio¹, Eduarda da Costa Marinho¹, Isabela Borges Ferreira¹, Cibele Aparecida Crispim^{1,2}, Carlos Eduardo Paiva³ and Yara Cristina de Paiva Maia^{1,2*}

¹Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, CEP 38400-902, Brazil

²Medical Faculty, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, CEP 38400-902, Brazil

³Department of Clinical Oncology, Palliative Care and Quality of Life Research Group (GPQual), Pio XII Foundation – Barretos Cancer Hospital, Barretos, Sao Paulo, CEP 14784-400, Brazil

(Submitted 14 June 2019 – Final revision received 28 September 2019 – Accepted 22 October 2019 – First published online 25 November 2019)

Abstract

The present study investigated the association between eating frequency (EF), diet quality and nutritional status of fifty-five women with breast cancer (BC) undergoing chemotherapy (CT), with three follow-ups, before the first cycle (T0), after the intermediate cycle (T1) and after the last cycle of CT (T2). Dietary data were obtained by nine 24-h dietary recalls (24HR), and the Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) was used for qualitative analysis of diet. The average EF was established by adding the number of daily eating episodes in the three 24HR of each time. Anthropometric variables were obtained at three times. Women who reported higher EF (equal to or above median value (T0 and T1: 4.67; T2: 4.33 eating episodes)) presented better anthropometric parameters, in T0 and T1, as well as higher scores for BHEI-R specific groups and BHEI-R Total score in T1 and T2. In generalised linear models, the continuous variable EF was negatively associated with all the anthropometric variables in T0 and with the waist:height ratio in T1. There were positive associations for the BHEI-R groups at the three times: Total Fruit; Whole Fruit; Total Vegetables; Dark Green and Orange Vegetables and Legumes. At T1 and T2 the EF was positively associated with the BHEI-R Total score, and also with Whole Grains in T1. The results suggest that a higher EF was associated with a better diet quality during CT in women with BC. In contrast, an inverse association was observed between EF and anthropometric parameters before the first cycle of treatment.

Key words: Eating frequency: Diet quality changes: Feeding behaviour: Nutritional status: Breast neoplasms: Drug therapy

In women, breast cancer (BC) is the most common type of diagnosed cancer and the leading cause of cancer death in both developed and developing countries⁽¹⁾. Among the treatment modalities, chemotherapy (CT) is recommended for most BC patients^(2,3), a practice that contributes to reduce relapse, metastasis and mortality⁽⁴⁾. However, CT has a non-selective systemic approach, affecting both mutant and healthy cells, which can be toxic and cause a series of adverse effects that directly affect food consumption⁽⁵⁾.

The adverse effects of CT interfere negatively on daily dietary intake and perceptions related to food intake^(6–8). Food that was palatable is often rejected during CT, mainly due to changes in appetite, taste and nausea⁽⁷⁾. In addition, there may be a decrease in the intake of macro- and micronutrients during

treatment, as well as of important food groups, such as Total Fruit and Dark Green and Orange Vegetables and Legumes⁽⁶⁾.

Recent evidence also suggests that dietary behaviours related to lower daily eating frequency (EF) may negatively influence the diet quality^(9–11) and the metabolic health of humans⁽¹²⁾, including the risk of developing cancer^(13,14). Specifically for BC, one single study, to our knowledge, found that a lower number of daily eating episodes in healthy women would be related to the increase in biomarkers linked to systemic inflammation and, consequently, to an increased risk of developing the disease, but the study did not evaluate the impact on diet quality⁽¹⁵⁾. Studies with other population groups involving EF and diet quality, however, did not present significant results^(15,16) and need to be better explored.

Abbreviations: BC, breast cancer; BHEI-R, Brazilian Healthy Eating Index Revised; CT, chemotherapy; EF, eating frequency; 24HR, 24-h dietary recalls; T0, period before the administration of the first cycle of CT; T1, period after the administration of the intermediate cycle; T2, period after the administration of the last cycle of CT; WC, waist circumference; WHtR, waist:height ratio.

* **Corresponding author:** Yara Cristina de Paiva Maia, fax +55 34 3225-8584, email yara.maia@ufu.br

In addition to diet quality, inverse associations between the number of eating episodes and anthropometric variables were identified^(10,17,18). Studies show better control of body weight and healthy maintenance of biological markers when eating episodes are lower in energy intake and more frequent^(19–21), but the results are still inconsistent because of variations in methodological factors, especially for the optimal number of meals for anthropometric benefits^(22,23). It is known that negative anthropometric changes in BC patients are already commonly observed during CT^(6,24) and are negatively related to the prognosis of the disease^(25,26). However, there are no studies associating anthropometric variables with daily EF during CT in BC patients.

Considering that CT negatively impacts diet quality and the nutritional status of women with BC and that EF is a modifiable dietary factor that can influence the individual health, it is important to understand the relationship between these variables. In this sense, the aim of the present study was to examine the association between the number of eating episodes with diet quality and the nutritional status at the three times of CT, in order to guide personalised nutritional strategies for the women during treatment.

Methods

Ethical aspects

The study was conducted based on the norms of the Declaration of Helsinki and Resolution CNS 466/12, after approval by the Ethics Committee on Research with Human Beings (protocol number: 721.977/14, addendum number: 1.111.998/15). All participants signed a free and informed consent form.

Study sample and clinical setting

A prospective longitudinal study including three sequential assessments with fifty-five women with BC patients during CT was conducted from August 2014 to October 2015 in Clinics Hospital of the Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. Considering the CT regimen, the follow-up times ranged from 4 to 6 months.

The three sequential assessments during treatment were called: T0, period before the administration of the first cycle of CT; T1, period after the administration of the intermediate cycle; and T2, period after the administration of the last cycle of CT.

To characterise the sample, socio-economic, therapeutic and clinical data were extracted from the medical records and personal interviews were carried out.

Sample size calculation and eligibility criteria

The G*Power software, version 3.1⁽²⁷⁾, was used to determine the sample size required for the present study. Considering a single group of individuals and three measurements, the sample size calculations were based on an *F*-test repeated-measures ANOVA with an effect size of 0.25, an α level of 0.05 and 95 % power. Given these specifications, the result of the calculation required a minimum sample size of forty-three women.

Considering a 20 % adjustment for possible losses, a minimum of fifty-two women was needed at baseline (T0).

The present study included women aged 18 years or older, diagnosed with primary BC, who were in the first cycle of CT and who had verbal and cognitive ability needed to respond to the interviews. Women with primary tumour site other than the breast and those on anticancer treatment that did not include CT were excluded from the sample. All patients received a doxorubicin and/or taxane-based CT for neoadjuvant or adjuvant treatment.

Anthropometric assessment

Waist circumference (WC) and hip circumference were measured using an inelastic and flexible tape with 1 mm precision, according to the Lohman, Roche and Martorell protocol⁽²⁸⁾. After obtaining these measurements, waist:hip ratio⁽²⁹⁾ and waist:height ratio (WHtR)⁽³⁰⁾ were calculated. In addition, body weight and height were obtained following the protocol recommended by the WHO⁽³¹⁾. To measure body weight, a mechanical scale (model P-150C; Líder Balanças) was used with a sensitivity of 100 g. For height, a vertical stadiometer (model P-150C; Líder Balanças) with 1 mm precision scale was used. Subsequently, BMI was calculated dividing weight by height squared (kg/m²) and classified as recommended by the WHO⁽³¹⁾ and by Lipschitz⁽³²⁾, for the adult population (age > 20 and <60 years) and the elderly (≥ 60 years), respectively.

Qualitative dietary assessment

Qualitative dietary assessment was performed using the Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) for the following components or food groups: Total Fruit (including fruit and natural fruit juices); Whole Fruit (excluding fruit juices); Meat, Eggs and Beans; Total Vegetables (including legumes after reaching the maximum score for Meat, Eggs and Beans); Dark Green and Orange Vegetables and Legumes (including legumes after reaching the maximum score for Meat, Eggs and Beans); Total Grains (including grains, roots and tubers); Whole Grains; Milk and Dairy Products (including milk and dairy products, as well as soya-based drinks); Oils (including mono- and polyunsaturated fats, seed oils and fish oils); Saturated Fat; Na and SoFAAS (energy content from solid fats, alcohol and added sugars)⁽³³⁾.

A total of nine 24-h dietary recalls (24HR) were obtained per participant (three 24HR each time) applied through telephone interviews, on non-consecutive days, including a day of the weekend in order to better reflect the eating habits of the participants. The 24HR were applied preferably in the second week after the infusion of CT to avoid the acute effect of the treatment. The data with household measures from the 24HR were converted to units of measurement (g or ml) by Dietpro[®] software, using as a reference, preferably, the Brazilian Table of Food Composition⁽³⁴⁾, followed by the United States Department of Agriculture table⁽³⁵⁾. The number of daily servings (adjusted by the energy density, 4184 kJ) was calculated. In addition, the total score of BHEI-R and score for each Index food group were calculated. The maximum score is 100 points for total BHEI-R. For individual components, the scores can be from zero



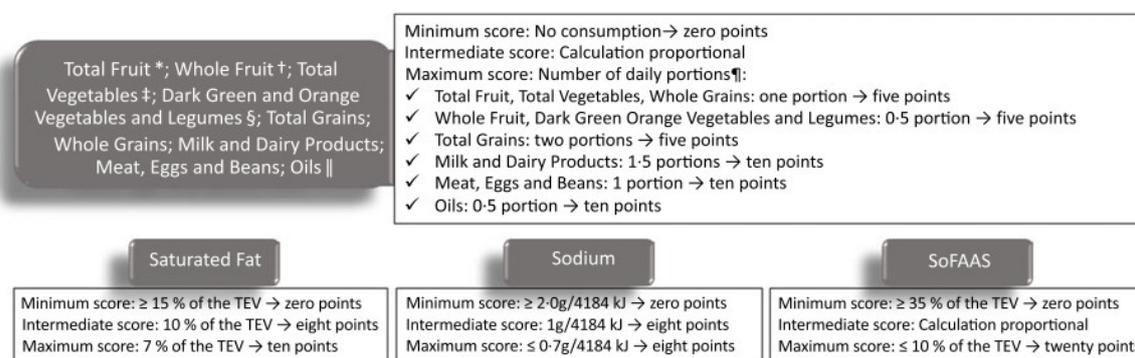


Fig. 1. Scoring criteria for components of the Brazilian Healthy Eating Index Revised. TEV, total energy value. * Including fruit and natural fruit juices; † excluding fruit juices; ‡ including legumes after reaching the maximum score for Meat, Eggs and Beans; § including legumes after reaching the maximum score for Meat, Eggs and Beans group, and Total Vegetables; || including mono- and polyunsaturated fats, seed oils, and fish oils. ¶ Number of daily portions recommended by Food Guide for the Brazilian Population, considering 4184 kJ/d. Adapted from Prevedelli *et al.*⁽³³⁾.

(minimum) up to 5, 10 or 20 (maximum), depending on the food group. The criteria for establishing the minimum, intermediate and maximum scores consider the number of daily portions recommended by the Food Guide for the Brazilian Population⁽³⁶⁾, following the recommendation of Prevedelli *et al.*⁽³³⁾. For components such as saturated fat, Na and SoFAAS, the greater the intake, the lower the score assigned. More details about the BHEI-R score calculation are available in Fig. 1.

Eating frequency assessment

Daily EF was defined as the mean of the number of daily eating episodes reported in the three 24HR obtained at each CT time. It is unclear how many ingested energy content are needed for initiation of metabolic processes; therefore, we determined a minimum value of 30 kcal (125.5 kJ) for the definition of an eating episode, similar to the study by Marinac *et al.*⁽¹³⁾ that used cut-off points of up to 25 kcal (104.6 kJ). The EF was analysed as a continuous variable and also categorised into two groups determined by being equal to or above (higher EF group) or below (lower EF group) the median value. The EF median values were obtained for each CT time.

Statistical analyses

First, the Shapiro–Wilk normality test was performed. From the behaviour of the variables, parametric tests for variables with normal distribution or non-parametric tests for variables without normal distribution were performed. The comparative analyses were performed between the groups determined by the median EF at each time, using the independent-samples *t* test and Mann–Whitney *U* test. Values were presented as mean values and standard deviations for data with normal distribution or as medians and minimum and maximum values for data that had no normal distribution. In order to determine the associations of EF on diet quality (BHEI-R groups), generalised linear models were used. Individual tests with continuous variables were done for each BHEI-R group (dependent variables) and EF (independent variable), using gamma or linear distributions. The models were controlled for income (variance inflation factor < 10 and tolerance > 0.1 were considered for the diagnosis of collinearity). The best model was chosen based on the smaller Akaike

information criterion resultant from the analysis. All statistical analyses were performed using the SPSS® (SPSS, Inc.) software package (SPSS Statistics for Windows, version 21), and a $P \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The present study included fifty-five BC women underwent CT, with a mean age of 51.5 (sd 10.1) years. Clinical, hormonal and therapeutic data have been described in recently published studies by our group^(6–8). There was a higher percentage of women with a low educational level (43.6%, $n = 24$) and income (52.7%, $n = 29$) (Table 1). In addition, 60.0% ($n = 33$) declared themselves white and, in relation to marital status, 60.0% ($n = 33$) reported having partners. For socio-demographic characteristics, we investigated differences between the groups with respect to EF at T0, T1 and T2. The EF median values (minimum; maximum) were obtained for each time (T0: 4.67 (2.67; 5.67); T1: 4.67 (2.67; 6.00) and T2: 4.33 (2.00; 5.33) eating episodes per d). At T0, before the first cycle of CT, women who consumed a greater number of eating episodes (≥ 4.67) had significantly higher income compared with those with an EF of <4.67 daily episodes (73.1%, $n = 19$ v. 30.4%, $n = 7$, $P = 0.034$, respectively). For other characteristics and times, no statistically significant differences were identified (Table 1).

Table 2 presents the analysis of the groups and BHEI-R Total score and the anthropometric variables in relation to the EF groups at each time. When we compare women by medians of daily EF, significant differences were observed for some of the BHEI-R groups. In T1, it was verified that women with a higher EF, compared with those with lower frequency, had higher scores for the Total Fruit group (4.1 v. 3.3 points, $P = 0.023$, respectively), Whole Fruit (4.4 v. 3.3 points, $P = 0.008$, respectively); Total Vegetables (4.4 v. 3.6 points, $P = 0.016$, respectively); Dark Green and Orange Vegetables and Legumes (3.7 v. 2.3 points, $P = 0.001$, respectively); Whole Grains (0.5 v. 0.0 points, $P = 0.013$, respectively) and BHEI-R Total score (68.4 v. 63.3 points, $P = 0.019$, respectively). Similarly, with the exception of the Whole Grains group, in T2, the women with higher EF compared with those with lower frequency presented higher scores: Total Fruit group (4.2 v.

Table 1. Socio-demographic characteristics divided by the median eating frequency in each of the three periods of chemotherapy (*n* 55) (Numbers and percentages)

Variables	Eating frequency																
	Total (<i>n</i> 55)		T0				<i>P</i>	T1				<i>P</i>	T2				<i>P</i>
	<i>n</i>	%	≥4.67 (<i>n</i> 23)	<4.67 (<i>n</i> 32)	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		≥4.33 (<i>n</i> 20)	<4.33 (<i>n</i> 35)	<i>n</i>	%	
Age (years)																	
≤52	28	50.9	14	50.0	14	50.0	0.210	16	57.1	12	42.9	0.906	19	67.9	9	32.1	0.508
>52	27	49.1	18	66.7	9	33.3		15	51.6	12	44.4		16	59.3	11	40.7	
Civil status																	
With partner	33	60.0	20	60.6	13	39.4	0.655	22	66.7	11	33.3	0.059	23	69.7	10	30.3	0.252
No partner	22	40.0	12	54.5	10	45.5		9	40.9	13	59.1		12	54.5	10	45.5	
Income (R\$*)																	
≤2 minimum wage	29	52.7	13	44.8	16	55.2	0.034	14	48.3	15	51.7	0.201	15	51.7	14	48.3	0.052
>2 minimum wage	26	47.3	19	73.1	7	30.4		17	65.4	9	34.6		20	76.9	6	23.1	
Education																	
≤9 years of study	24	43.6	11	45.8	13	54.2	0.208†	11	45.8	13	54.4	0.103†	11	45.8	13	54.2	0.062†
9–12 years of study	18	32.7	13	72.2	5	27.8		10	55.6	8	44.4		13	72.2	5	27.8	
>12 years of study	12	21.8	8	66.7	4	33.3		10	83.3	2	16.7		10	83.3	2	16.7	

T0, period after administration of the first cycle of chemotherapy; T1, period after administration of the intermediate cycle; T2, period after administration of the last cycle of chemotherapy.

* Minimum wage per month. R\$ 880.00. χ^2 Independence test.

† Monte Carlo test, considering three cells with frequency below 5; statistically significant ($P < 0.05$).

1.7 points, $P < 0.001$, respectively); Whole Fruits (3.8 *v.* 1.7 points, $P < 0.001$, respectively); Total Vegetables (4.5 *v.* 3.5 points, $P = 0.019$, respectively); Dark Green and Orange Vegetables and Legumes (3.3 *v.* 2.1 points, $P = 0.020$, respectively) and BHEI-R Total score (68.2 *v.* 60.3 points, $P = 0.001$, respectively). In T0, no statistically significant differences were found for the mentioned groups; however, an inverse relationship was observed for Meat, Eggs and Legumes (7.6 *v.* 8.4 points, $P = 0.019$, respectively), where there was a higher consumption by those women who had a lower EF.

When comparing the anthropometric variables between the EF groups, it was found that, at T0, women with consumption ≥ 4.67 eating episodes, compared with the consumption group < 4.67 , presented lower values for BMI (25.0 *v.* 29.8 kg/m², $P = 0.034$, respectively), WC (86.1 (SD 14.4) *v.* 97.2 (SD 15.3) cm, $P = 0.009$, respectively), waist:hip ratio (0.8 (SD 0.1) *v.* 0.9 (SD 0.1), $P = 0.007$, respectively) and WHtR (0.5 (SD 0.1) *v.* 0.6 (SD 0.1), $P = 0.009$, respectively). These findings were similar in T1 for WC (87.6 (SD 17.2) cm *v.* 95.3 (SD 11.7) cm, $P = 0.020$, respectively), waist:hip ratio (0.8 (SD 0.1) *v.* 0.9 (SD 0.1), $P = 0.020$, respectively) and WHtR (0.6 (SD 0.1) *v.* 0.6 (SD 0.1), $P = 0.045$, respectively). No significant difference was found at T2 (Table 2).

The associations of daily EF on BHEI-R groups and anthropometric variables were analysed and are shown in Table 3. In T0, T1 and T2, the generalised linear model analyses showed that EF was positively associated with the following BHEI-R groups: Total Fruit (0.62 (95% CI 0.14, 1.10), $P = 0.012$; 1.09 (95% CI 0.53, 1.64), $P < 0.001$ and 1.25 (95% CI 0.72, 1.77), $P < 0.001$, respectively), Whole Fruit (1.08 (95% CI 0.58, 1.57), $P < 0.001$; 1.36 (95% CI 0.81, 1.92), $P < 0.001$ and 1.47 (95% CI 0.92, 2.02), $P < 0.001$, respectively), Total Vegetables (0.57 (95% CI 0.20, 0.94), $P = 0.002$; 0.54 (95% CI 0.16, 0.91), $P = 0.005$ and 0.52 (95% CI 0.07, 0.97), $P = 0.024$, respectively) and Dark

Green and Orange Vegetables and Legumes (0.94 (95% CI 0.39, 1.48), $P = 0.001$; 0.72 (95% CI 0.18, 1.26), $P = 0.009$ and 0.64 (95% CI 0.09, 1.19), $P = 0.022$, respectively). In addition, the EF was also positively associated with the BHEI-R Total score in T1 and T2 (4.44 (95% CI 7.55, 1.27), $P = 0.006$ and 5.42 (95% CI 2.50, 8.35), $P \leq 0.001$, respectively), as well as with Whole Grains in T1 (0.40 (95% CI 0.03, 0.77), $P = 0.036$). No significant associations were found for other groups.

As regards the nutritional status, at T0, we observed negative and significant associations between daily EF and all anthropometric variables evaluated: BMI (−0.11 (95% CI −0.20, −0.01), $P = 0.024$), WC (−0.09 (95% CI −0.16, −0.02), $P = 0.009$), waist:hip ratio (−0.03 (95% CI −0.06, −0.00), $P = 0.037$) and WHtR (−0.09 (95% CI −0.16, −0.02), $P = 0.016$). At T1, significant negative associations were observed between daily EF and WHtR (−0.04 (95% CI −0.08, −0.00), $P = 0.032$). There were no significant associations at T2 (Table 3).

Discussion

In the present study, we observed that women with BC undergoing CT with a higher median daily EF presented better anthropometric parameters, at T0 and T1, as well as higher scores for BHEI-R specific groups and BHEI-R Total score at T1 and T2. The generalised linear models showed that the daily EF had the ability to predict all the anthropometric variables at T0 and, specifically, the WHtR at T1. Also, a higher daily EF was associated with higher intakes for the following groups of BHEI-R at T0, T1 and T2: Total Fruit, Whole Fruit, Total Vegetables and Dark Green and Orange Vegetables and Legumes. Additionally, at T1 and T2, a daily EF was also associated with higher BHEI-R Total score, as well as the higher intake of Whole Grains group at T1.





Table 2. Scores of the total Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) and its groups and anthropometric variables divided by the median eating frequency in each of the three periods of chemotherapy (Mean values and standard deviations; medians and p25–p75 values)

BHEI-R groups (minimum–maximum scores)	T0					T1					T2				
	<4.67 (n 23)		≥4.67 (n 32)		P	<4.67 (n 24)		≥4.67 (n 31)		P	<4.33 (n 20)		≥4.33 (n 35)		P
	Median	p25–p75	Median	p25–p75		Median	p25–p75	Median	p25–p75		Median	p25–p75	Median	p25–p75	
Total Fruit (0–5)	3.3	2.2–4.8	4.3	3.2–5.0	0.091*	3.3	1.0–4.5	4.1	3.1–5.0	0.023*	1.7	0.8–3.3	4.2	2.8–5.0	<0.001*
Whole Fruit (0–5)	3.3	1.7–5.0	4.2	3.2–5.0	0.181*	3.3	1.5–3.4	4.4	3.3–5.0	0.008*	1.7	0.0–3.3	3.8	3.0–5.0	<0.001*
Total Vegetables (0–5)	4.1	3.3–4.9	4.5	3.8–5.0	0.135*	3.6	2.9–4.5	4.4	3.5–5.0	0.016*	3.5	2.0–4.6	4.5	3.5–5.0	0.019*
Dark Green and Orange Vegetables and Legumes (0–5)	3.0	1.7–4.8	3.9	3.0–5.0	0.053*	2.3	1.7–3.3	3.7	2.7–5.0	0.001*	2.1	1.2–4.1	3.3	2.4–5.0	0.020*
Total Grains (0–5)	4.9	4.2–5.0	4.8	4.2–5.0	0.993*	4.8	4.4–5.0	4.9	4.5–5.0	0.223*	5.0	4.5–5.0	4.6	4.2–5.0	0.062*
Whole Grains (0–5)	0.0	0.0–1.2	0.1	0.0–0.9	0.328*	0.0	0.0–0.8	0.5	0.0–1.7	0.013*	0.0	0.0–1.1	0.0	0.0–1.0	0.718*
Meat, Eggs and Beans (0–10)	8.4	7.1–9.4	7.6	6.2–8.5	0.019*	7.0	6.4–8.9	7.6	6.7–8.7	0.753*	7.9	5.1–9.2	8.1	6.7–9.1	0.624*
Oils (0–10)	10.0	10.0–10.0	10.0	10.0–10.0	0.398*	10.0	10.0–10.0	10.0	10.0–10.0	0.412*	10.0	10.0–10.0	10.0	10.0–10.0	0.669*
Saturated Fat (0–10)															
Mean	7.9	6.0–8.6	7.9	6.4–9.1	0.398*	7.5		7.0		0.297†	7.8	4.3–9.3	7.6	5.7–9.1	0.773*
SD						1.9		1.9							
Milk and Dairy Products (0–10)															
Mean		4.5	4.5		0.919†	4.5		4.6		0.866†	4.6		4.2		0.630†
SD		1.9	2.5			3.3		2.3			3.1		2.4		
Na (0–10)															
Mean		5.2	5.2		0.992†	5.5		5.5		0.897†	5.2		5.5		0.566†
SD		1.4	1.8			1.9		1.9			1.4		1.9		
Energy content from SoFAAS (0–20)															
Mean		14.3	12.5		0.088†	12.2		12.8		0.614†	11.5		13.1		0.177†
SD		3.5	4.0			4.6		3.6			4.4		4.1		
Total BHEI-R (0–100)															
Mean		67.7	68.5		0.704†	63.3		68.4		0.019†	60.3		68.2		0.001†
SD		7.8	6.6			8.1		7.6			8.2		6.7		
Anthropometric variables															
BMI (kg/m ²)	29.8	25.4–35.3	25.0	23.1–31.2	0.034*	29.1	24.9–34.8	24.7	23.2–32.5	0.069*	27.3	24.3–34.5	25.9	23.9–33.3	0.662*
WC (cm)															
Mean		97.2	86.1		0.009†	95.3		87.6		0.020†	93.2		89.9		0.446†
SD		15.3	14.4			11.7		17.2			14.6		15.7		
WHR															
Mean		0.9	0.8		0.007†	0.9		0.8		0.020†	0.9		0.8		0.076†
SD		0.1	0.1			0.1		0.1			0.1		0.1		
WHtR															
Mean		0.6	0.5		0.009†	0.6		0.6		0.045†	0.6		0.6		0.269†
SD		0.1	0.1			0.1		0.1			0.1		0.1		

T0, period after administration of the first cycle of chemotherapy; T1, period after administration of the intermediate cycle; T2, period after administration of the last cycle of chemotherapy; SoFAAS, energy from solid fats, alcohol and added sugars; WC, waist circumference; WHR, waist:hip ratio; WHtR, waist:height ratio.

* Mann–Whitney U test (medians and p25–p75 values); statistically significant $P < 0.05$.

† Independent t test (mean values and standard deviations).

Table 3 Associations between eating frequency and the total Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) and its groups and anthropometric variables (β -Coefficients; Wald χ^2 values; 95% confidence intervals)

BHEI-R groups	T0					T1					T2				
	β	Wald χ^2	95% CI		P	β	Wald χ^2	95% CI		P	β	Wald χ^2	95% CI		P
Total Fruit	0.62	6.36	0.14	1.10	0.012	1.09	14.76	0.53	1.64	<0.001	1.25	21.96	0.72	1.77	<0.001
Whole Fruit	1.08	18.04	0.58	1.57	<0.001	1.36	23.03	0.81	1.92	<0.001	1.47	27.25	0.92	2.02	<0.001
Total Vegetables	0.57	9.15	0.20	0.94	0.002	0.54	7.95	0.16	0.91	0.005	0.52	5.13	0.07	0.97	0.024
Dark Green and Orange Vegetables and Legumes	0.94	11.37	0.39	1.48	0.001	0.72	6.84	0.18	1.26	0.009	0.64	5.23	0.09	1.19	0.022
Total Grains	-0.02	0.04	-0.21	0.17	0.834	0.07	1.13	-0.06	0.19	0.289	-0.02	0.04	-0.22	0.18	0.846
Whole Grains	0.07	0.26	-0.19	0.32	0.612	0.40	4.41	0.03	0.77	0.036	-0.02	0.00	-0.61	0.57	0.948
Milk and Dairy Products	0.59	1.42	-0.38	1.55	0.233	0.61	1.17	-0.50	1.71	0.280	-0.16	0.09	-1.26	0.93	0.770
Meat, Eggs and Beans	-0.39	1.25	-1.06	0.29	0.264	-0.25	0.66	-0.87	0.36	0.418	0.17	0.22	-0.53	0.87	0.637
Oils	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Saturated Fat	-0.04	0.01	-0.78	0.71	0.921	-0.38	0.99	-1.12	0.36	0.318	0.38	0.59	-0.59	1.34	0.442
Na	-0.10	0.07	-0.80	0.61	0.786	0.53	1.81	-0.24	1.29	0.178	0.08	1.37	-0.06	0.22	0.243
Energy content from SoFAAS	-0.91	1.16	-2.56	0.75	0.282	-0.04	0.00	-1.68	1.61	0.966	0.46	0.26	-1.33	2.26	0.613
Total BHEI-R	2.78	3.43	-0.16	5.73	0.064	4.44	7.55	1.27	7.61	0.006	5.42	13.20	2.50	8.35	<0.001
Anthropometric variables															
BMI (kg/m ²)	-0.11	5.10	-0.20	-0.01	0.024	-0.08	2.90	-0.17	0.01	0.089	-0.05	1.21	-0.14	0.04	0.271
WC (cm)	-0.09	6.74	-0.16	-0.02	0.009	-0.06	3.49	-0.13	0.00	0.062	-0.04	1.65	-0.11	0.02	0.199
WHR	-0.03	4.35	-0.06	-0.00	0.037	-0.03	3.37	-0.05	0.00	0.066	-0.02	1.89	-0.05	0.01	0.169
WHtR	-0.09	5.77	-0.16	-0.02	0.016	-0.04	4.62	-0.08	-0.00	0.032	-0.03	2.56	-0.07	0.01	0.109

T0, period after administration of the first cycle of chemotherapy; T1, period after administration of the intermediate cycle; T2, period after administration of the last cycle of chemotherapy; SoFAAS, energy from solid fats, alcohol and added sugars; WC, waist circumference; WHR, waist:hip ratio; WHtR, waist:height ratio.

* The estimation of the scale parameter was zero after removing extreme values and outliers, making the requested generalised linear models analysis impossible; models controlled for income.

The systemic effect of CT can lead to undesirable adverse effects such as changes in eating perceptions, appetite reduction, nausea and vomiting^(7,8,37). These effects may negatively affect the dietary intake of BC women in terms of quantity and quality⁽⁶⁾, as well as resulting in changes in dietary hedonism during CT⁽⁷⁾. In a previous study with the same sample of women with BC, important food components such as Total Fruit and Dark Green and Orange Vegetables and Legumes reduced with a significant difference during the three times of CT⁽⁶⁾. Also, significant changes were observed when comparing the anthropometry at the beginning and at the end of the treatment, such as weight gain, BMI and waist circumference⁽⁶⁾. Fang *et al.*⁽³⁸⁾ also found that women with BC experienced gains in weight and body fat percentage after CT.

In the present study, we observed a negative association between the anthropometric parameters and daily EF, especially before the first cycle of CT. Results from previous studies with other populations also suggest that EF may be associated with nutritional status^(18–20). A recent meta-analysis found that EF was positively associated with reductions in percentage of fat mass, as well as increases in fat-free mass. However, these associations resulted from a single study, and caution should be taken when interpreting the results⁽³⁹⁾. In addition, when establishing EF groups in the present study, women who reported ≥ 4.67 daily eating episodes had lower anthropometric values before the first cycle and after the intermediate cycle of CT. Similarly, Kim *et al.*⁽¹⁸⁾ found that Korean adults with an EF ≥ 5 daily eating episodes compared with <3 episodes had a lower BMI, WC and body fat percentage. However, the literature still presents contradictory results for the ideal number of daily eating episodes and their benefits in nutritional status^(22–23), providing evidence for the necessity for further studies relating to these variables.

A few mechanisms have already been suggested in an attempt to explain the possible relationship between EF and nutritional status. LeBlanc *et al.*⁽⁴⁰⁾ inferred that the increase in body thermogenesis is related to the performance of more eating episodes during the day. Also, a recent review highlights the influence of the intraindividual variability of EF (regular *v.* variable) on thermogenesis, as well as diet composition and circadian rhythm⁽⁴¹⁾. Another assumption is that the increased EF could increase satiety by controlling the appetite and suppressing ghrelin (especially in individuals who have breakfast)^(42,43), but these controversial results^(44,45) indicate that the factors involved in this relationship are complex.

Studies reporting the relationship between nutritional status and EF, specifically in patients with BC at different times of CT, were not found. However, it is known that during CT, weight gain is commonly observed⁽⁴⁶⁾ and may persist for 2–3 years after diagnosis⁽⁴⁷⁾. In the present study, no associations between EF and anthropometric variables were observed at T2. Other variables may be involved in this process, such as decreased physical fitness at the end of CT (compared with before treatment) in women with BC⁽⁴⁸⁾, fluid retention due to the use of steroids⁽⁴⁹⁾ and psychological factors such as anxiety and depression⁽⁵⁰⁾. In addition, Marinho *et al.*⁽⁷⁾ did not analyse the differences between the reasons to have or not to have an eating episode in women with BC at different times of CT. However, meal enjoyment was significantly lower after the intermediate cycle when compared with before the first and after the last cycle of CT. On the other hand, body weight, BMI and WC were significantly higher after the intermediate cycle, compared with before the first cycle of treatment⁽⁷⁾. Considering that meal enjoyment is related to EF and this, in turn, to the nutritional status, it becomes relevant to review and complement dietary guidelines for the



different times of CT, therefore contributing to the best prognosis of the disease⁽²⁶⁾.

In the present study, we observed a positive association between EF and diet quality for BHEI-R food groups such as Whole Fruit, Total Vegetables and Dark Green and Orange Vegetables and Legumes at the three times of CT. Additionally, at T1 and T2, EF was also positively associated with the Total Fruit and BHEI-R Total score. Similarly in a study with healthy Brazilian women, the highest number of meals was positively associated with the consumption of fruit and vegetables⁽⁵¹⁾. In healthy American adults, positive associations between EF and the Healthy Eating Index (2010) were also verified for most food groups, such as Whole Fruit, Total Fruit, Whole Grains, Dairy, Sea Food and Vegetable Proteins, Na and the Total Index score⁽¹⁰⁾. These results corroborate with the positive impact of greater dietary eating episodes on health in general, since it contributes to the improvement of the whole diet and the increased consumption of healthy food with high micronutrient content in main meals and snacks, such as fruit⁽⁵²⁾. Also, other clinic and therapeutic factors possibly associated with diet quality in BC patients should be explored in future research.

The recommendations of the ideal number of daily eating episodes for cancer patients are not available yet. However, there are medical indications for frequent and small meals throughout the day to relieve transient symptoms of a variety of diseases, including cancer⁽⁵³⁾. In addition, the American Dietetics Association recommends the daily energetic distribution in four to five meals (including breakfast) in order to avoid the development of diseases⁽⁵⁴⁾. In our study, eating episodes above 4.67 (in T0 and T1) and 4.33 (in T2) per d showed positive differences in diet quality. In another study with healthy Brazilian women, it was found that having <5 eating episodes per d was more common among women who had inadequate EF of fruit and vegetable⁽⁵¹⁾. In other populations, such as healthy adolescents, consumption of ≥ 7.5 to < 9.5 or ≥ 9.5 eating episodes per d resulted, respectively, in a diet quality of 4.6 and 4.9 points higher compared with those who consumed one to five episodes. However, when only eating episodes with > 50 kcal (> 209.2 kJ) were counted, no significant difference was found⁽⁵⁵⁾.

It is emphasised that a higher daily EF, among another practices, such as lower energetic intake in later periods of the day and prolonged nightly fasting may reduce systemic inflammation in adult women, therefore reducing the risk of BC⁽¹³⁾. Furthermore, maintaining diet quality and anthropometric parameters within the recommendations during treatment are associated with a better prognosis of BC^(25,26). A prospective study that followed 2295 postmenopausal women with BC for 12 years showed that those women whose Health Eating Index (2010) score decreased $\geq 15\%$ after the diagnosis had a greater risk of death from BC when compared with those who maintained a relatively stable diet quality (around 14.9% score variation), even with the BMI adjustments⁽²⁵⁾. In addition, Schavartsman *et al.*⁽²⁴⁾ verified that an increase of 0.5 kg/m² on BMI was enough to raise the risk of locoregional recurrence in patients with early-stage BC. Therefore, a better understanding of the potential effects of EF on general health in women with BC, especially during treatments such as CT, may be of

importance to implement future public health strategies that deal with better prognosis of BC and other high incident diseases.

Possible limitations of the present study must be considered. Dietetic and daily EF were collected retrospectively by a self-reported method, which may have led to underestimation of the dietary intake due to memory bias inherent in this method. In addition, recent studies also suggest the importance of meal timing of eating episodes on metabolic health and body weight regulation^(56,57). However, due to insufficient data on meal timing collected in the 24-h recalls, analyses including these data could not be performed. In order to minimise this limitation, nine 24HR were applied to each individual, three at each of the evaluating times, in order to reflect the actual consumption and EF. Also, more accurate methods to estimate total body fat (such as dual-emission X-ray absorptiometry, X-ray computerised tomography or bioelectrical impedance) were not used, even though all the antropometric measurements were performed by experienced professionals. As a strength, we highlight, to the best of our knowledge, that this is the first prospective study that evaluated the importance of EF in terms of diet quality and nutritional status in women with BC during CT.

Conclusion

The results of the present study showed that a higher daily EF was associated with better diet quality in women with BC undergoing CT, especially in the intermediate and last cycles, with more BHEI-R dietary groups with significant associations. In contrast, an inverse association was observed between EF and anthropometric parameters before the first cycle of CT. Considering that the adoption of a better quality diet and an adequate nutritional status are related to a better prognosis for BC patients and the reduction of co-morbidities and that CT can interfere negatively with these factors, EF is a modifiable and relevant dietetic factor for study. Longitudinal studies and randomised controlled trials need to be conducted in this area for greater clarification regarding the possible benefits of an increase in EF, especially during important treatments such as CT in women with BC.

Acknowledgements

The authors thank the volunteer women of the present study.

This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil, (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

M. T. M. L., T. C. M. and Y. C. P. M. performed the statistical analyses and wrote the article; I. D. D. C., E. C. M. and I. B. F. collected the data, compiled the database, performed the statistical analyses and revised the article; C. E. P., C. A. P. and Y. C. P. M. were responsible for the supervision of all stages of the study, statistical analyses and article revision.

The authors declare that there are no conflicts of interest.



References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68**, 394–424.
- Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, *et al.* (2013) When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Curr Treat Options Oncol* **15**, 86–98.
- Abrams JS (2001) Adjuvant therapy for breast cancer – results from the USA Consensus Conference. *Breast Cancer* **8**, 298–304.
- National Cancer Institute (2016) Breast cancer treatment health professional version. Bethesda: National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq> (accessed January 2019).
- Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, *et al.* (2007) Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv* **7**, 147–156.
- Custódio IDD, Marinho EC, Gontijo CA, *et al.* (2016) Impact of chemotherapy on diet and nutritional status of women with breast cancer: a prospective study. *PLOS ONE* **11**, e0157113.
- Marinho EC, Custódio IDD, Ferreira IB, *et al.* (2017) Impact of chemotherapy on perceptions related to food intake in women with breast cancer: a prospective study. *PLOS ONE* **12**, e0187573.
- Marinho EDC, Custódio IDD, Ferreira IB, *et al.* (2018) Relationship between food perceptions and health-related quality of life in a prospective study with breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Clinics* **73**, e411.
- Murakami K & Livingstone MBE (2015) Associations between meal and snack frequency and diet quality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2012. *J Acad Nutr Diet* **116**, 1101–1113.
- Zhu Y & Hollis JH (2016) Associations between eating frequency and energy intake, energy density, diet quality and body weight status in adults from the USA. *Br J Nutr* **115**, 2138–2144.
- Zizza CA & Xu B (2012) Snacking is associated with overall diet quality among adults. *J Acad Nutr Diet* **112**, 291–296.
- Papakonstantinou E, Kechribari I, Mitrou P, *et al.* (2016) Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: a randomised trial. *Eur J Clin Nutr* **70**, 588–594.
- Marinac CR, Sears DD, Natarajan L, *et al.* (2015) Frequency and circadian timing of eating may influence biomarkers of inflammation and insulin resistance associated with breast cancer risk. *PLOS ONE* **10**, e0136240.
- Perrigue MM, Kantor ED, Hasterd TA, *et al.* (2013) Eating frequency and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* **24**, 2107–2115.
- Evans EW, Jacques PF, Dallal GE, *et al.* (2015) The role of eating frequency on total energy intake and diet quality in a low-income, racially diverse sample of schoolchildren. *Public Health Nutr* **18**, 474–481.
- Barnes LT, French SA, Hamack LJ, *et al.* (2015) Snacking behaviors, diet quality, and body mass index in a community sample of working adults. *J Acad Nutr Diet* **115**, 1117–1123.
- Marin-Guerrero AC, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, *et al.* (2008) Eating behaviours and obesity in the adult population of Spain. *Br J Nutr* **100**, 1142–1148.
- Kim S, Yang JH & Park GH (2018) Eating frequency is inversely associated with BMI, waist circumference and the proportion of body fat in Korean adults when diet quality is high, but not when it is low: analysis of the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). *Br J Nutr* **119**, 918–927.
- Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, *et al.* (2013) Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **23**, 1002–1009.
- Munsters MJ & Saris WH (2012) Effects of meal frequency on metabolic profiles and substrate partitioning in lean healthy males. *PLOS ONE* **7**, e38632.
- Ma Y, Bertone ER, Stanek 3rd EJ, *et al.* (2003) Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol* **158**, 85–92.
- Yildiran H (2018) Does increasing meal frequency improve weight loss and some biochemical parameters in overweight/obese females? *Nutr Hosp* **36**, 66–72.
- Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, *et al.* (2017) Meal frequency and timing are associated with changes in body mass index in Adventist Health Study 2. *J Nutr* **147**, 1722–1728.
- Schavartsman G, Gutierrez-Barrera AM, Song J, *et al.* (2017) Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes. *Cancer Medicine* **6**, 2515–2522.
- Sun Y, Bao W, Liu B, *et al.* (2018) Changes in overall diet quality in relation to survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *J Acad Nutr Diet* **118**, 1855–1863.
- Azrad M & Demark-Wahnefried W (2014) The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: a review of the recent literature. *Curr Nutr Rep* **3**, 9–15.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, *et al.* (2007) G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* **39**, 175–191.
- Lohman TG, Roche AF & Martorell R (1988) *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- World Health Organization (WHO) (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland: World Health Organ Tech Rep Ser, 894:i–xii, 1–253. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ (accessed December 2018).
- Ashwell M & Hsieh SD (2005) Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* **56**, 303–307.
- WHO (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. https://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ (accessed December 2018).
- Lipschitz DA (1994) Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* **21**, 55–67.
- Previdelli AN, de Andrade SC, Pires MM, *et al.* (2011) A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. *Rev Saúde Públ* **45**, 794–798.
- NEPA–UNICAMP (2011) Brazilian Food Composition Table – TACO, 4th ed., revised and enlarged, p. 36. Campinas: NEPA–UNICAMP. http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-nomas-vinhos-e-bebidas/tabela-brasileira-de-composicao-de-alimentos_taco_2011.pdf (accessed January 2020).
- United States Department of Agriculture (USDA) (2005) Dietary Guidelines for Americans. <http://health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/> (accessed December 2018).
- Brazil, Ministry of Health, Health Care Secretariat, Department of Primary Care (2006) General Coordination of the Food and



- Nutrition Policy. Food Guide For The Brazilian Population. http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_conteudo.pdf (accessed December 2018).
37. Pearce A, Haas M, Viney R, *et al.* (2017) Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. *PLOS ONE* **12**, e0184360.
 38. Fang Q, Gan L, Chen YY, *et al.* (2018) Percent body fat change in Chinese women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Med Sci Monit* **24**, 5988–5995.
 39. Schoenfeld BJ, Aragon AA & Krieger JW (2015) Effects of meal frequency on weight loss and body composition: a meta-analysis. *Nutr Rev* **73**, 69–82.
 40. LeBlanc J, Mercier I & Nadeau A (1993) Components of post-prandial thermogenesis in relation to meal frequency in humans. *Can J Physiol Pharmacol* **71**, 879–883.
 41. Vázquez Cisneros LC, López-Espinoza A, Martínez Moreno AG, *et al.* (2018) Effect of feeding frequency and schedules on diet induced thermogenesis in humans: a systematic review. *Nutr Hosp* **35**, 962–970.
 42. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, *et al.* (2013) High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity* **21**, 2504–2512.
 43. Leidy HJ & Campbell WW (2010) The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *J Nutr* **141**, 154–157.
 44. Aljuraiban GS, Chan Q, Oude Griep LM, *et al.* (2015) The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and body mass index: the INTERMAP Study, a population-based study. *J Acad Nutr Diet* **115**, 528–536.
 45. Perrigue MM, Drewnowski A, Wang CY, *et al.* (2015) Higher eating frequency does not decrease appetite in healthy adults. *J Nutr* **146**, 59–64.
 46. Kwok A, Palermo CE & Boltong A (2015) Dietary experiences and support needs of women who gain weight following chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* **23**, 1561–1568.
 47. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, *et al.* (2007) Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* **105**, 177–186.
 48. Hurria A, Soto-Perez-de-Celis E, Allred JB, *et al.* (2019) Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Am Geriatr Soc* **67**, 920–927.
 49. Wang JS, Cai H, Wang CY, *et al.* (2014) Body weight changes in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and contributing factors. *Mol Clin Oncol* **2**, 105–110.
 50. Lyon D, Kelly D, Walter J, *et al.* (2015) Randomized sham controlled trial of cranial microcurrent stimulation for symptoms of depression, anxiety, pain, fatigue and sleep disturbances in women receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. *Springer Plus* **4**, 1–9.
 51. Pereira LM, Vieira ALS & Horta PM (2014) Women's meal frequency and nutritional and health profiles. *Rev Nutr* **27**, 15–23.
 52. Crory MA & Campbell WW (2011) Effects of eating frequency, snacking and breakfast skipping on energy regulation: symposium overview. *J Nutr* **141**, 144–147.
 53. Dashti HS & Mogensen KM (2016) Recommending small, frequent meals in the clinical care of adults: a review of the evidence and important considerations. *Nutr Clin Pract* **32**, 365–377.
 54. Seagle HM, Strain GW, Makris A, *et al.* (2009) Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc* **109**, 330–346.
 55. Llauradó E, Albar SA, Giral M, *et al.* (2015) The effect of snacking and eating frequency on dietary quality in British adolescents. *Eur J Nutr* **55**, 1789–1797.
 56. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, *et al.* (2017) Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* **106**, 1213–1219.
 57. Leung GKW, Huggins CE & Bonham MP (2017) Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr* **38**, 465–471.



4.2 Artigo 2

Artigo intitulado: *Eating Earlier And More Frequently Is Positively Associated With Better Food Consumption In Breast Cancer Survivors Undergoing Endocrine Therapy*. Este artigo foi publicado em 06 de maio de 2022 no periódico *Journal of Academy of Nutrition and Dietetics* (Fator de impacto = 4.910, estrato A2). O artigo não será disponibilizado na íntegra por questões legais relacionadas ao sigilo exigido pela revista.

Referência: LIMA M.T.M., et al. Eating Earlier and More Frequently Is Associated With Better Diet Quality in Female Brazilian Breast Cancer Survivors Using Tamoxifen [published online ahead of print, 2022 May 6]. **J Acad Nutr Diet** 2022; S2212-2672(22)00267-2. doi:10.1016/j.jand.2022.05.004



Eating Earlier and More Frequently Is Associated With Better Diet Quality in Female Brazilian Breast Cancer Survivors Using Tamoxifen

Mariana T. M. Lima, PhD; Fernanda S. M. Nunes, MHS; Isis D. D. Custódio, PhD; Kamila P. Carvalho, MHS; Paula P. L. Canto, PhD; Carlos E. Paiva, PhD; Cibele A. Crispim, PhD; Yara C. Paiva Maia, PhD

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Submitted 3 May 2021
Accepted 4 May 2022

Available online xxx

Keywords:

Breast neoplasm
Tamoxifen
Eating time
Eating frequency
Chrono-nutrition

Supplementary materials:

Tables 4 and 5 are available at www.jandonline.org

2212-2672/Copyright © 2022 by the Academy of Nutrition and Dietetics.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.05.004>

ABSTRACT

Background Emerging literature demonstrates that eating time and frequency are associated with quality and quantity of food consumption and anthropometric measurements. Considering that unhealthy dietary choices and obesity are important modifiable risk factors for breast cancer incidence and recurrence, this subject is relevant and has not been studied sufficiently in breast cancer survivors.

Objective This study's aim was to examine the association of eating time and frequency with diet quality, quantity of food consumption, anthropometric measurements, and body composition parameters in female breast cancer survivors using tamoxifen.

Design This was a cross-sectional study.

Participants/setting This study was conducted from March 2015 to March 2016 at a Brazilian university hospital (Clinic's Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil) and included an assessment of 84 female breast cancer survivors using tamoxifen (mean [SD] age was 53.1 [8.7] years).

Main outcome measures Quantitative dietary assessment consisted of three 24-hour dietary recalls. The Brazilian Healthy Eating Index Revised was used for the qualitative diet analysis. Participants were classified by median eating time (early or late eaters of breakfast, lunch, and dinner), as well as by considering the middle time point between the first and last meal of the day (early or late midpoint eaters). Participants were also classified by median eating frequency (<5 or ≥5 eating episodes per day). Anthropometric measurements and body fat percentage by bioelectrical impedance were obtained.

Statistical analysis Generalized linear models and generalized mixed models were used to assess the associations between variables.

Results Early breakfast and dinner eating and early midpoint eating were associated with better scores for specific Brazilian Healthy Eating Index Revised components ($P < .05$). Early breakfast and dinner eating were also associated with better scores for the total index ($P = .035$ and $P = .017$, respectively). Early dinner eaters and early midpoint eaters had significantly lower daily energy consumption ($P = .007$ and $P = .002$, respectively). Eating ≥5 episodes per day was also associated with better scores of specific Brazilian Healthy Eating Index Revised components and the total index ($P < .05$). No significant associations between eating time and frequency with anthropometric measurements and body composition parameters were found ($P > .05$). However, women in the healthy body mass index category vs women in the overweight/obesity category had higher energy consumption at breakfast ($P = .046$).

Conclusions Earlier food intake time was associated with better diet quality and lower daily energy consumption. Higher frequency of eating was also associated with better diet quality. Future studies, such as randomized controlled trials, are needed to evaluate interventions addressing the timing and frequency of meals and their effect on diet quality and quantity in breast cancer survivors.

J Acad Nutr Diet. 2022;■(■):■-■.

BREAST CANCER (BC) IS THE LEADING CANCER IN women worldwide,¹ with a predicted 66,000 new cases in Brazil each year in the 2020-2022 triennium.² Effective treatments including adjuvant

endocrine therapy, such as tamoxifen and aromatase inhibitors, have been associated with reduced mortality³ and a reduction in the risk of recurrence by up to 50%.⁴ However, weight gain is a common occurrence in women after these

5. CONCLUSÕES

A partir das análises dos dados longitudinais (Artigo 1) e transversais (Artigo 2) apresentados nessa tese, foi possível concluir que a maior frequência alimentar diária foi associada à melhor qualidade da dieta em mulheres submetidas a tratamentos sistêmicos para o CM. O horário precoce do consumo alimentar, especificamente do café da manhã e do jantar, também foi associado à melhor qualidade da dieta em mulheres submetidas à terapia endócrina para o CM (Artigo 2). Em termos quantitativos, foi observado um menor consumo diário de energia para as mulheres em terapia endócrina com tamoxifeno que relataram um horário precoce tanto do jantar como do horário médio entre a primeira e a última refeição (Artigo 2).

Considerando as variáveis antropométricas, Artigo 1 mostrou que a frequência alimentar se associou negativamente com o IMC, circunferência da cintura, razão cintura/quadril e razão cintura/estatura no período anterior ao primeiro ciclo quimioterápico. No período intermediário da QT, a mesma associação foi observada, porém apenas para a razão cintura/estatura.

A confirmação dos resultados dessa tese em estudos futuros é importante para a inclusão dessa abordagem nas diretrizes nutricionais para pacientes com CM em terapia sistêmicas, considerando o impacto adverso na saúde dessas mulheres.

6. PERSPECTIVAS

Pretende-se realizar análises adicionais com o banco de dados das mulheres submetidas à terapia endócrina com tamoxifeno para o CM da presente tese, e elaborar artigos com o objetivo de associar as variáveis crononutricionais (como o horário das refeições, frequência alimentar e tempo de alimentação) com:

- 1) O consumo de alimentos ultra processados pela classificação NOVA.
- 2) O consumo de uma dieta inflamatória pelo Índice Inflamatório da Dieta.
- 3) O consumo de alimentos antioxidantes pela Capacidade Antioxidante Total da dieta.

REFERÊNCIAS

ALJURAIBAN, G. S. et al. The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and Body Mass Index: the INTERMAP Study, a Population-Based Study. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 115, n. 4, p. 528- 536.e1, abr. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.11.017>

ALMOOSAWI, S. et al. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 4, p. 487–500, nov. 2016. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000306>

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020** American Cancer Society, Inc 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>>. Acesso em: 21 abr. 2021

CRISPIM, C.A; MOTA, M. C. New perspectives on chrononutrition. **Biological Rhythm Research**, v. 50, n. 1, p. 63–77, 2 jan. 2019. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491202>

ARIEL, I. M.; CLEARLY, J. B. **Breast cancer: Diagnosis and treatment**. United States: McGraw Hill Book Co, 1987.

BELQAID, K. et al. Self-reported taste and smell alterations in patients under investigation for lung cancer. **Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 53, n. 10, p. 1405–1412, out. 2014. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.895035>

BERRY, D. A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 17, p. 1784–1792, 27 out. 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050518>

BISHEHSARI, F.; VOIGT, R. M.; KESHAVARZIAN, A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 16, n. 12, p. 731–739, dez. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00427-4>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. Brasília: Ministério da

Saúde; 2006.

http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia_alimentar_conteudo.pdf

BOSAEUS, I.; DANERYD, P.; LUNDHOLM, K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. **The Journal of Nutrition**, v. 132, n. 11 Suppl, p. 3465S-3466S, nov. 2002.

<https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3465S>

BRADSHAW, P. T. et al. Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 23, n. 2, p. 320–327, mar. 2012. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31824596a1>

BUCKLAND, G. et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 12, p. 2918–2927, 15 jun. 2013. <https://doi.org/10.1002/ijc.27958>

BURSTEIN, H. J. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 26, p. 2557–2570, 24 dez. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1307118>

CAAN, B. J. et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. **Cancer causes & control: CCC**, v. 19, n. 10, p. 1319–1328, dez. 2008.

<https://doi.org/10.1007/s10552-008-9203-0>

CADE, J. E. et al. Does the Mediterranean dietary pattern or the Healthy Diet Index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women? **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 8, p. 920–928, ago. 2011. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.69>

CECCATTO, V. et al. Brazilian healthy eating index revised (BHEI-R) of women before and during adjuvant treatment for breast cancer. **Nutricion Hospitalaria**, v. 30, n. 5, p. 1101–1109, 1 nov. 2014.

<https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.5.7439>

CENA, H.; CALDER, P. C. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 2, 27 jan. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12020334>

CHEANG, M. C. U. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 10, p. 736–750, 20 maio 2009. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>

CHEN, X. et al. Weight Change and Its Correlates Among Breast Cancer Survivors. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 4, p. 538–548, 1 maio 2011. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.539316>

CHEN, Y. et al. Collateral Damage in Cancer Chemotherapy: Oxidative Stress in Nontargeted Tissues. **Molecular Interventions**, v. 7, n. 3, p. 147, 6 jan. 2007. <https://doi.org/10.1124/mi.7.3.6>

CHIRGWIN, J. H. et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 21, p. 2452–2459, 20 jul. 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8619>

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 24, p. 1767–1776, 20 dez. 2006. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj494>

CLARKE, M. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet (London, England)**, v. 366, n. 9503, p. 2087–2106, 17 dez. 2005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7)

CONDORELLI, R.; VAZ-LUIS, I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 11, p. 1101–1112, 2 nov. 2018. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1520096>

CUADRADO-SOTO, E. et al. Breakfast Habits of a Representative Sample of the Spanish Child and Adolescent Population (The ENALIA Study): Association with Diet Quality. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3772, 8 dez. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12123772>

CUSTÓDIO, I. D. D. et al. Impact of Chemotherapy on Diet and Nutritional Status of Women with Breast Cancer: A Prospective Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0157113, 16 jun. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157113>

CUSTÓDIO, I. D. D. et al. Prospective Analysis of Food Consumption and Nutritional Status and the Impact on the Dietary Inflammatory Index in Women with Breast Cancer during Chemotherapy. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. E2610, 1 nov. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11112610>

DAMIOLA, F. et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. **Genes & Development**, v. 14, n. 23, p. 2950–2961, 1 dez. 2000.
<https://doi.org/10.1101/gad.183500>

DANDAMUDI, A. et al. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. **Anticancer Research**, v. 38, n. 6, p. 3209–3222, 1 jun. 2018.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.12586>

DASHTI, H. S. et al. Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. **The American Journal of Clinical Nutrition**, p. nqaa264, 6 out. 2020.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa264>

DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet (London, England)**, v. 381, n. 9869, p. 805–816, 9 mar. 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)

DE CASTRO, J. M. The time of day of food intake influences overall intake in humans. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 1, p. 104–111, jan. 2004.
<https://doi.org/10.1093/jn/134.1.104>

DE CICCIO, P. et al. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, 3 jul. 2019.
<https://doi.org/10.3390/nu11071514>

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 5, p. 1495–1501, maio 1997. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.5.1495>

DI PIETRO, P. F. et al. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. **Nutricion Hospitalaria**, v. 22, n. 5, p. 565–572, out. 2007.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000700007&lng=es&nrm=iso

DU, M. et al. Associations between Diet Quality Scores and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. **The Journal of Nutrition**, v. 148, n. 1, p. 100–108, 1 jan. 2018.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxx015>

DUGGAN, C. et al. The BHGI 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and Overview. **Cancer**, v. 126, n. Suppl 10, p. 2339–2352, 15 maio 2020. <https://doi.org/10.1002/cncr.32891>

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771–784, 27 ago. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)

EKMEKTZOGLU, K. A. et al. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. **European Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 1, n. 145, p. 3–8, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.03.017>

ERREN, T. C.; REITER, R. J. Defining chronodisruption. **Journal of Pineal Research**, v. 46, n. 3, p. 245–247, abr. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00665.x>

INCA- Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 4 dez. 2020.

FAYET-MOORE, F. et al. Breakfast Choice Is Associated with Nutrient, Food Group and Discretionary Intakes in Australian Adults at Both Breakfast and the Rest of the Day. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. E175, 15 jan. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11010175>

FARVID, M. S. et al. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 9, p. 937–951, set. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00741-9>

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>

FISBERG, R. M. et al. Índice de Qualidade da Dieta: avaliação da adaptação e aplicabilidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 301–318, set. 2004. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300003>

FISBERG, R. M. et al. Dietary quality and associated factors among adults living in the state of São Paulo, Brazil. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 106, n. 12, p. 2067–2072, dez. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.09.010>

FUNG, T. T. et al. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 2, p. 466–472, fev. 2006. <https://doi.org/10.1093/jn/136.2.466>

GALLANT, A.; LUNDGREN, J.; DRAPEAU, V. Nutritional Aspects of Late Eating and Night Eating. **Current Obesity Reports**, v. 3, n. 1, p. 101–107, mar. 2014. <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0081-8>

GARAULET, M. et al. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 37, n. 4, p. 604–611, abr. 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>

GARAULET, M.; MADRID, J. A. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 9–10, p. 967–978, 31 jul. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.005>

GARAULET, M.; GÓMEZ-ABELLÁN, P. Timing of food intake and obesity: A novel association. **Physiology & Behavior**, Eating Patterns, Diet Quality and Energy Balance. v. 134, p. 44–50, 1 jul. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>

GILL, S.; PANDA, S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. **Cell metabolism**, v. 22, n. 5, p. 789–798, 3 nov. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>

GOETZ, M. P. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 103, n. 5, p. 770–777, maio 2018. <https://doi.org/10.1002/cpt.1007>

GONTIJO, C. A. et al. Time-related eating patterns and chronotype are associated with diet quality in pregnant women. **Chronobiology International**, v. 36, n. 1, p. 75–84, 2019. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1518328>

GORDON, A. M. et al. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Menopause**, v. 18, n. 11, p. 1244–1248, nov. 2011. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821b849b>

GRADISHAR, W. J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 19, n. 5, p. 484–493, 1 maio 2021. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0023>

GUDGEON, A. Side-effects of systemic therapy for the management of breast cancer. **South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde**, v. 104, n. 5, p. 381, maio 2014. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.8250>

GUENTHER, P. M. et al. Evaluation of the Healthy Eating Index-2005. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 11, p. 1854–1864, nov. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.08.011>

GUENTHER, P. M. et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 113, n. 4, p. 10.1016/j.jand.2012.12.016, abr. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.12.016>

HALBERG, F. Some aspects of the chronobiology of nutrition: more work is needed on “when to eat”. **The Journal of Nutrition**, v. 119, n. 3, p. 333–343, mar. 1989. <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.333>

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

HANEVELD, G. T. **Daniel De Moulin A Short History of Breast Cancer. Boston, the Hague, Dordrecht, Lancaster, Martinus Nijhoff Publishers, 1983. 124 pp. illustr. hardcover.** [s.l.] Brill, 1984. p. 183–183. https://doi.org/10.1163/9789004418288_024

HOFFMAN, A. E. et al. Clock-cancer connection in Non-Hodgkin’s Lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene Cryptochrome 2. **Cancer research**, v. 69, n. 8, p. 3605–3613, 15 abr. 2009. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4572>

HOLMBÄCK, I. et al. A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. **The British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 7, p. 1065–1073, out. 2010. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001753>

HOUSE, B. T. et al. Increased eating frequency linked to decreased obesity and improved metabolic outcomes. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 39, n. 1, p. 136–141, jan. 2015. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.81>

HUGGINS, C.; BERGENSTAL, D. M. Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. **Cancer Research**, v. 12, n. 2, p. 134–141, fev. 1952. PMID: 14896409

IARC. **International Agency for Research on Cancer**. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Anais...Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/featured-news/new-world-cancer-report/>. Acesso em: 14 jun. 2021.

IJPMA, I. et al. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. **Cancer Treatment Reviews**, v. 41, n. 2, p. 179–186, fev. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.11.006>

IRWIN, M. L. et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 24, p. 3958–3964, 20 ago. 2008. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9822>

JÄÄSKELÄINEN, A. et al. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 23, n. 10, p. 1002–1009, out. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.07.006>

JAKUBOWICZ, D. et al. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 21, n. 12, p. 2504–2512, dez. 2013. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>

KAHLEOVA, H. et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. **Diabetologia**, v. 57, n. 8, p. 1552–1560, ago. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>

KAHLEOVA, H. et al. Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. **The Journal of**

Nutrition, v. 147, n. 9, p. 1722–1728, set. 2017.
<https://doi.org/10.3945/jn.116.244749>

KENNEDY, E. T. et al. The Healthy Eating Index: design and applications. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 95, n. 10, p. 1103–1108, out. 1995. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00300-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00300-2)

KIM, P. et al. Coupling the Circadian Clock to Homeostasis: The Role of Period in Timing Physiology. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 1, p. 66–95, 1 fev. 2019.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00049>

KIM, S. H.; CHO, Y. U.; KIM, S. J. Weight Gain and its Correlates among Breast Cancer Survivors. **Asian Nursing Research**, v. 7, n. 4, p. 161–167, dez. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2013.09.002>

KIM, S.; YANG, J. H.; PARK, G.-H. Eating frequency is inversely associated with BMI, waist circumference and the proportion of body fat in Korean adults when diet quality is high, but not when it is low: analysis of the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). **The British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 8, p. 918–927, abr. 2018.
<https://doi.org/10.1017/S0007114518000557>

KOHSAKA, A. et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. **Cell Metabolism**, v. 6, n. 5, p. 414–421, nov. 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>

KORD-VARKANEH, H. et al. Association between Healthy Eating Index-2015 and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 21, n. 5, p. 1363–1367, 1 maio 2020.
<https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1363>

KREBS-SMITH, S. M. et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 118, n. 9, p. 1591–1602, set. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.05.021>

L D SANTOS, L. et al. Overweight Women with Breast Cancer on Chemotherapy Have More Unfavorable Inflammatory and Oxidative Stress Profiles. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. E3303, 28 out. 2020.
<https://doi.org/10.3390/nu12113303>

LAKHTAKIA, R. A Brief History of Breast Cancer. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 14, n. 2, p. e166–e169, maio 2014.
<https://doi.org/10.12816/0003334>

LEBLANC, J.; DIAMOND, P. Effect of meal size and frequency on postprandial thermogenesis in dogs. **The American Journal of Physiology**, v. 250, n. 2 Pt 1, p. E144-147, fev. 1986.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1986.250.2.E144>

LIMA, M. T. M. et al. Temporal influence of endocrine therapy with tamoxifen and chemotherapy on nutritional risk and obesity in breast cancer patients. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 578, 29 ago. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3559-z>

LIMA, M. T. M. et al. The impact of a higher eating frequency on the diet quality and nutritional status of women with breast cancer undergoing chemotherapy. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 4, p. 410–418, fev. 2020. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002952>

LOHMAN, TG. Advances in body composition assessment. **Human Kinetics**, p. 1–23, 1992. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1993000500016>

MA, X. et al. Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.12.002>

MA, Y. et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 1, p. 85–92, 1 jul. 2003. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg117>

MARINAC, C. R. et al. Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk. **PloS One**, v. 10, n. 8, p. e0136240, 2015.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136240>

MARINHO, E. DA C. et al. Impact of chemotherapy on perceptions related to food intake in women with breast cancer: A prospective study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 11, p. e0187573, 30 nov. 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187573>

MARINHO, E. DA C. et al. Relationship between food perceptions and health-related quality of life in a prospective study with breast cancer patients undergoing chemotherapy. **Clinics**, v. 73, 29 nov. 2018.
<https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e411>

MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. Cronobiologia: Princípios e Aplicações. 2 ed. São Paulo: **Editora da Universidade de São Paulo**; 1999. 321p.2222.

MARTÍNEZ-LOZANO, N. et al. Late Eating Is Associated with Obesity, Inflammatory Markers and Circadian-Related Disturbances in School-Aged Children. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2881, 21 set. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092881>

MATSUO, T. et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. **Science (New York, N.Y.)**, v. 302, n. 5643, p. 255–259, 10 out. 2003. <https://doi.org/10.1126/science.1086271>

MATTHYS, C. et al. Breakfast habits affect overall nutrient profiles in adolescents. **Public Health Nutrition**, v. 10, n. 4, p. 413–421, abr. 2007. <https://doi.org/10.1017/S1368980007248049>

MAYNE, S. T.; PLAYDON, M. C.; ROCK, C. L. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 8, p. 504–515, ago. 2016. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.24>

MAZZUTTI, F. S. et al. Breast Cancer Survivors Undergoing Endocrine Therapy Have a Worrying Risk Factor Profile for Cardiovascular Diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1114, 29 mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13041114>

MENNA-BARRETO, L.; WEY, D. Ontogênese do sistema de temporização: a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. **Psicol. USP, São Paulo**, v. 18, n. 2, p. 133-153, June 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642007000200008>

MOTA, M. C. et al. Sleep pattern is associated with adipokine levels and nutritional markers in resident physicians. **Chronobiology International**, v. 31, n. 10, p. 1130–1138, dez. 2014. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.957300>

MOUROUTI, N. et al. Diet and breast cancer: a systematic review. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 66, n. 1, p. 1–42, fev. 2015. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.950207>

NADIA HARBECK; MICHAEL GNANT, N. Breast Cancer. p. 1134–50, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

NYROP, K. A. et al. Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: What is the evidence? **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 158, n. 2, p. 203–217, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3874-0>

ONDREJKA, P. Atlas of Anatomy. **Magyar Sebészet (Hungarian Journal of Surgery)**, v. 65, p. 235–235, 1 ago. 2012. <https://doi.org/10.1556/maseb.65.2012.4.12>

OIKE, H. et al. High-salt diet advances molecular circadian rhythms in mouse peripheral tissues. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 402, n. 1, p. 7–13, 5 nov. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.09.072>

OIKE, H.; OISHI, K.; KOBORI, M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. **Current Nutrition Reports**, v. 3, n. 3, p. 204–212, 2014. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0082-6>

OOSTERMAN, J. E. et al. Synergistic Effect of Feeding Time and Diet on Hepatic Steatosis and Gene Expression in Male Wistar Rats. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. Suppl 1, p. S81–S92, jul. 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.22832>

ORCHARD, T. S. et al. Diet Quality, Inflammation, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Analysis of Pilot Study Data. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 118, n. 4, p. 578-588.e1, abr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.09.024>

OSBORNE, C. K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 22, p. 1609–1618, 26 nov. 1998. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392207>

PALOMAR-CROS, A. et al. The Association of Nighttime Fasting Duration and Prostate Cancer Risk: Results from the Multicase-Control (MCC) Study in Spain. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2662, 30 jul. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13082662>

PAOLI, A. et al. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. **Nutrients**, v. 11, n. 4, 28 mar. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11040719>

PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD. Breast Cancer Treatment During Pregnancy (PDQ®): Patient Version. In: **PDQ Cancer Information**

Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002. PMID: 26389161

PERRIGUE, M. M. et al. Eating frequency and risk of colorectal cancer. **Cancer Causes & Control**, v. 24, n. 12, p. 2107–2115, 1 dez. 2013. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0288-8>

PIERCE, J. P. et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. **JAMA**, v. 298, n. 3, p. 289–298, 18 jul. 2007. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.289>

PLIKUS, M. V. et al. Local circadian clock gates cell cycle progression of transient amplifying cells during regenerative hair cycling. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 23, p. E2106-2115, 4 jun. 2013. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215935110>

POGGIOGALLE, E.; JAMSHED, H.; PETERSON, C. M. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 84, p. 11–27, jul. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>

PREVIDELLI, Á. N. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 794–798, ago. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011000400021>

RAGHAVENDRA, A. et al. Determinants of Weight Gain during Adjuvant Endocrine Therapy and Association of Such Weight Gain with Recurrence in Long-Term Breast Cancer Survivors. **Clinical breast cancer**, v. 18, n. 1, p. e7–e13, fev. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.11.006>

REINKE, H.; ASHER, G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 20, n. 4, p. 227–241, abr. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0096-9>

REITZ, L. K. et al. Diet Quality Is Associated with Serum Antioxidant Capacity in Women with Breast Cancer: A Cross Sectional Study. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. E115, 30 dez. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu13010115>

ROMON, M. et al. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 4, p. 476–480, abr. 1993. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.4.476>

RUNOWICZ, C. D. et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 1, p. 43–73, fev. 2016. <https://doi.org/10.3322/caac.21319>

RYAN, A. M. et al. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 67–68, p. 110539, dez. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.020>

ROTENBERG, L.; MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. Cronobiologia: Princípios e Aplicações. 3. Ed. São Paulo: **Editora da Universidade de São Paulo**, 2003, p. 55-98.

SAQUIB, N. et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 105, n. 2, p. 177–186, out. 2007. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9442-2>

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol; 88:Supl 1, Apr. 2007. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz-DA.pdf>

SCHWINGSHACKL, L. et al. Impact of Meal Frequency on Anthropometric Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 11, n. 5, p. 1108–1122, 1 set. 2020. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa056>

SEAGLE, H. M. et al. Position of the American Dietetic Association: weight management. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 109, n. 2, p. 330–346, fev. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.11.041>

SEDAGHAT, F. et al. Healthy Eating Index 2010 and Breast Cancer Risk. **Nutrition and Cancer**, v. 70, n. 6, p. 860–866, set. 2018. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1490781>

SEO, N.-S.; KIM, S.-J. Differences in Body Mass Index, Anxiety, Depression, and Fatigue by Physical Activities in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. **Korean Journal of Adult Nursing**, v. 23, n. 4, p. 386–396, 2011. <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201114639121998.pdf>

SESTAK, I. et al. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 134, n. 2, p. 727–734, jul. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2085-6>

SHAFI, A. A.; KNUDSEN, K. E. Cancer and the Circadian Clock. **Cancer Research**, v. 79, n. 15, p. 3806–3814, 1 ago. 2019. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0566>

SPEERS, C.; PIERCE, L. J. Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Review. **JAMA oncology**, v. 2, n. 8, p. 1075–1082, 1 ago. 2016. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5805>

STOKKAN, K. A. et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. **Science (New York, N.Y.)**, v. 291, n. 5503, p. 490–493, 19 jan. 2001. <https://doi.org/10.1126/science.291.5503.490>

ST-ONGE, M.-P. et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 9, p. e96–e121, 28 fev. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000476>

STOTE, K. S. et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 4, p. 981–988, abr. 2007. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.981>

STRAIF, K. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. **The Lancet. Oncology**, v. 8, n. 12, p. 1065–1066, dez. 2007. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70373-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70373-X)

SULLI, G. et al. Pharmacological activation of REV-ERBs is lethal in cancer and oncogene-induced senescence. **Nature**, v. 553, n. 7688, p. 351–355, 18 jan. 2018. <https://doi.org/10.1038/nature25170>

SULLI, G.; LAM, M. T. Y.; PANDA, S. Interplay between Circadian Clock and Cancer: New Frontiers for Cancer Treatment. **Trends in Cancer**, v. 5, n. 8, p. 475–494, ago. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.07.002>

TAETZSCH, A. et al. Eating Timing: Associations with Dietary Intake and Metabolic Health. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, p. S2212267220313721, nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.10.001>

TEIXEIRA, G. P. et al. Caloric midpoint is associated with total calorie and macronutrient intake and body mass index in undergraduate students. **Chronobiology International**, v. 36, n. 10, p. 1418–1428, 3 out. 2019. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1652830>

TRÉDAN, O. et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 29, n. 2, p. 187–191, abr. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.08.003>

TÜRKOĞLU, S.; ÇETIN, F. H. The relationship between chronotype and obesity in children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder. **Chronobiology International**, v. 36, n. 8, p. 1138–1147, ago. 2019. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1622131>

USDA - US DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Center for Nutrition Policy and Promotion. **The Healthy Eating Index**. Washington: CNPP, 1995. <http://www.fns.usda.gov/cnpp/hei-resources>

VAN DEN BERG, M. M. G. A. et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 259, 12 abr. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3242-4>

VANCE, V. et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 12, n. 4, p. 282–294, abr. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00805.x>

WANG, F. et al. Adherence to Dietary Recommendations among Long-Term Breast Cancer Survivors and Cancer Outcome Associations. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 29, n. 2, p. 386–395, 1 fev. 2020a. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0872>

WANG, W. et al. Breakfast size is associated with daily energy intake and diet quality. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 75–76, p. 110764, ago. 2020b. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110764>

WEI, J. T. et al. Eating Frequency and Colon Cancer Risk. **Nutrition and Cancer**, v. 50, n. 1, p. 16–22, 1 set. 2004. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5001_3

WILD CP, WEIDERPASS E, STEWART BW, EDITORS. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention – IARC**. Disponível em: <<https://www.iarc.fr/featured-news/new-world-cancer-report/>>. Acesso em: 21 nov. 2020.

WILLIAMS, P. Breakfast and the diets of Australian adults: an analysis of data from the 1995 National Nutrition Survey. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 1, p. 65–79, fev. 2005. <https://doi.org/10.1080/09637480500082108>

WINTERS, S. et al. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 151, p. 1–32, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>

WITTIG, F. et al. Energy and macronutrient intake over the course of the day of German adults: A DEDIPAC-study. **Appetite**, v. 114, p. 125–136, 1 jul. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.018>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Health topics. Breast cancer: prevention and control**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. Acesso em: 13 maio 2021.

XIAO, Q.; GARAULET, M.; SCHEER, F. A. J. L. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 43, n. 9, p. 1701–1711, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0284-x>

YILDIRAN, Hİ.; MERCANLIGIL, S. M. Does increasing meal frequency improve weight loss and some biochemical parameters in overweight/obese females? **Nutricion Hospitalaria**, v. 36, n. 1, p. 66–72, 7 mar. 2019. <https://doi.org/10.20960/nh.2191>

YOKOYAMA, Y. et al. Skipping Breakfast and Risk of Mortality from Cancer, Circulatory Diseases and All Causes: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. **Yonago Acta Medica**, v. 59, n. 1, p. 55–60, mar. 2016. PMID: 27046951

YOKOYAMA, Y. et al. A high-salt/high fat diet alters circadian locomotor activity and glucocorticoid synthesis in mice. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0233386, 21 maio 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233386>

ZERÓN-RUGERIO, M. F. et al. Eating Jet Lag: A Marker of the Variability in Meal Timing and Its Association with Body Mass Index. **Nutrients**, v. 11, n. 12, 6 dez. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11122980>

ZHU, Y.; HOLLIS, J. H. Associations between eating frequency and energy intake, energy density, diet quality and body weight status in adults from the USA. **The British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 12, p. 2138–2144, jun. 2016. <https://doi.org/10.1017/S0007114516001112>

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (Artigo 1).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “**Sensações relacionadas à ingestão alimentar em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores são Prof^ª. Dra. Cibele Aparecida Crispim, Dra. Paula Philbert Lajolo, Prof^ª. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Eduarda da Costa Marinho e Isabela Borges Ferreira.

Nesta pesquisa nós pretendemos avaliar as sensações relacionadas à ingestão alimentar em pacientes submetidos à quimioterapia, para que seja possível criar alternativas que diminuam os efeitos maléficos da quimioterapia e possibilitar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelas pesquisadoras Eduarda da Costa Marinho e Isabela Borges Ferreira no momento da aplicação do questionário sócio-econômico. Na sua participação, antes, durante e ao término do tratamento quimioterápico, você passará por uma avaliação antropométrica, em que serão aferidos: peso, estatura, circunferência da cintura e do quadril. Além disso, será aplicado um questionário de Sensações Relacionadas à Ingestão Alimentar no próprio Hospital. Para avaliar seu consumo alimentar, entraremos em contato via telefone em três dias alternados após administração da quimioterapia, e aplicaremos um inquérito alimentar denominado Recordatório de 24 horas. No último dia de inquérito, você também responderá a um questionário para avaliação da qualidade de vida. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar da pesquisa.

O risco encontra-se em um possível constrangimento ao responder aos questionários e durante a aferição das medidas antropométricas (principalmente o peso corporal). O benefício consiste em levar a alternativas que possam amenizar os efeitos colaterais nas sensações alimentares dos pacientes submetidos à quimioterapia.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Cibele Aparecida Crispim pelo endereço: Universidade Federal de Uberlândia: Av. Pará, nº 1720, Campus Umuarama – Uberlândia – MG, CEP: 38405-320; fone: 34-32182084. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia, ___ de _____ de 201__.

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido (Artigo 2).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “**Avaliação do impacto das orientações nutricionais em pacientes com câncer de mama em uso de Tamoxifeno**” sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof^ª. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho, Dr. Donizeti Willian Santos, Mariana Tavares Miranda Lima e Alinne Tatiane Faria Silva. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a composição corporal, o padrão dietético, níveis transcricionais de genes envolvidos com a via hormonal do Tamoxifeno, marcadores da obesidade e mediadores inflamatórios de mulheres com câncer de mama ao longo da utilização do Tamoxifeno.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Mariana Tavares Miranda Lima no momento da aplicação dos questionários e mensuração dos dados. Na sua participação, em um primeiro encontro e após seis meses em uso do Tamoxifeno, você realizará exames laboratoriais, responderá a questionários sobre seus dados sócio-econômicos, estilo de vida e alimentação e passará por avaliações onde serão aferidas suas medidas, como altura, peso, circunferências corporais e dobras cutâneas. Também, será avaliada a quantidade de músculo e gordura em seu corpo através de um exame chamado Bioimpedância Elétrica. No primeiro encontro e após 6 meses do seu tratamento será coletado sangue periférico para avaliação de algumas substâncias relacionadas com inflamação corporal e aspectos genéticos. A realização desse estudo irá beneficiar as pacientes em uso de Tamoxifeno, pois com o conhecimento das alterações causadas pelo seu uso poderão ser instaladas medidas preventivas que minimizem seus efeitos. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O risco encontra-se em um possível constrangimento ao responder aos questionários e durante a aferição das medidas antropométricas (principalmente o peso corporal) além de certo desconforto ou hematoma devido à punção venosa para coleta do material para ser analisado. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores pelo endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Medicina – Curso de Nutrição – Av. Pará, nº 1720 Bloco 2U CEP 38400-902 Campus Umuarama Uberlândia – MG, fone: (34)3218-2084. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia,.....de.....de 201.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente.

Participante da pesquisa

APÊNDICE C – Formulário de pesquisa (Artigo 1)

FORMULÁRIO DE PESQUISA

Telefones: _____

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA (Momento T0):

- 1) Data de nascimento: ____/____/____
- 2) Idade: _____
- 3) Estado civil: _____
- 4) Como você se considera? Branca Preta Parda Amarela Indígena
- 5) Qual a sua religião? Católica Espírita Protestante ou Evangélica Umbanda ou Candomblé Outra Sem religião
- 6) Qual a sua profissão? _____
- 7) Qual é a renda familiar? Nada até ½ sal. Mínimo ½ a 1 sal. Mínimo
 1 a 2 sal. Mínimos 3 a 4 sal. Mínimos > 4 sal. Mínimos
- 8) Qual a sua escolaridade? E.F. incompleto- 4 série E.F. completo – 8 série
 E.M. incompleto E.M. completo- 3 ano Sup. incompleto Sup. completo
- 9) Quantas pessoas moram com você? 0 1 2 3 4 >4

HISTÓRIA DO PACIENTE – PRONTUÁRIO (Momento T0):

Diagnóstico: CA DE MAMA

- 10) Subtipo: Lobular Ductal
- 11) Metástase sistêmica: sim não

Local: _____

- 12) Estadio clínico: I II III IV TNM: _____
- 13) Estadio patológico: I II III IV TNM: _____ GD: _____
- 14) Quimioterapia: adjuvante neo-adjuvante paliativo
- 15) Protocolo Quimioterápico AC Docetaxel FAC CMF
- 16) Esquema terapêutico: Anti-emético Corticóide Protetor gástrico
- 17) Tipo de cirurgia: Mastectomia Radical Mastectomia Simples
 Segmentectomia Data: ____/____/____

FATORES DE RISCO OU DE PROTEÇÃO (Momento T0):

- 18) Data do sintoma inicial: ____/____/____
- 19) Qual tipo de sintoma: _____
- 20) Você faz uso de bebida alcoólica? Sim Não
- 21) Já fez uso de bebida alcoólica? Sim Não
- 22) Se sim, qual a quantidade e tempo? _____
- 23) Você fuma? Sim Não
- 24) Já fumou? Sim Não
- 25) Se sim, por quanto tempo e quantos cigarros por dia? _____
- 26) Convive com fumante? Sim Não
- 27) Com que idade você ficou menstruada? _____
- 28) Já está em menopausa? _____ DUM: ____/____/____
- 29) Quantos gestações você teve? 0 1 2 3 4 >4 Abortos: _____
- 30) Se teve filhos, com que idade engravidou pela primeira vez? _____ Você amamentou? Sim Não
- 31) Se sim, por quanto tempo? _____
- 32) Você já fez ou faz uso de contraceptivos? Sim Não

CL1 → Classificação do estado nutricional segundo IMC

CL2 → Classificação para riscos cardiovasculares segundo CC

CL3 → Classificação para riscos cardiovasculares segundo CC/CQ

Comorbidades:

Medicamentos em uso:

Uso de suplemento alimentar:

APÊNDICE D – Formulário de pesquisa (Artigo 2)

Prontuário:	Data de retirada do medicamento:
Telefone:	Data de Nascimento: ____/____/____
Procedência:	
Escolaridade: () 1º grau incomp. () 1º grau comp. () 2º grau incomp. () 2º grau comp. () Nível superior () Analfabeto	
Estado conjugal atual: () casada () solteira () viúva () Desquit./Separ/Divorc.	
Possui filhos? () não () sim Se sim, quantos? () 1 a 2 () 3 a 4 () > 5	
Você amamentou? () não () sim Se sim, quanto tempo? () < 6 meses () 6 meses () > 6 meses	
Renda Familiar: () nenhuma () até meio SM () de meio até 1 SM () 1 a 2 SM () 3 a 4 SM () > 4 SM	
Raça: () Branca () Negra () Indígena () Amarela () Parda	
INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS	
Data do diagnóstico:	
História de doenças pregressas: () não () sim Quais?	
Histórico familiar de câncer de mama ou ovário? () não () sim Se sim, quais?	
Medicamentos em uso atualmente (horário e dosagem):	
Tratamentos submetidos: () Cirurgia () Radioterapia () Quimioterapia () Hormonioterapia () Nenhum	
ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL	
Tabagismo: () não () sim Cigarros/dia:	
Ex tabagista: () Habstem-se há:	
Etilismo: () não () sim - Tipo e quantidade:	

Ex etilista: ()	Abstém-se há:
Atividade Física: () não () sim. Se sim, qual atividade: _____	
Qual o tempo gasto para a prática da atividade física? _____	
Há quanto tempo pratica regularmente? _____	
Frequência: () todos os dias - 5 a 7 dias () dia sim, dia não - 3 a 4 dias () Às vezes - 2 dias ou menos () Nunca	
Período de prática da atividade física? () manhã () tarde () noite	
Expõe-se ao sol durante a prática da atividade física? () não () sim	
Usa protetor solar todos os dias? () não () sim	
Se sim, qual o fato solar? _____	
Aplica protetor solar para praticar a atividade física? () não () sim	
Padrão intestinal: () normal () obstipado () incontinência () Diarréia	
Ciclo menstrual: Idade da Menarca: _____	
Menopausa: () não () sim Idade da menopausa: _____	
Alteração de peso nos últimos 6 meses: () nenhuma () aumentou () diminuiu	
Alteração de _____ quilos.	
Alteração na ingestão alimentar nos últimos meses? () nenhuma () aumentou	
() diminuiu () Outra _____	
Apresenta atualmente alguns desses sinais e sintomas: () depressão () tontura () ondas de calor () queda de cabelos () corrimento vaginal () náuseas/vômitos () prurido vaginal () edema	
Foi orientada por algum profissional de saúde sobre os sinais e sintomas que podem ser causados pelo uso do Tamoxifeno/Inibidores de Aromatase? () não () sim	
É/foi orientada por algum profissional de saúde sobre alimentação saudável e balanceada? () não () sim	

DADOS DO PRONTUÁRIO:

1. Tipo de tumor: _____
2. Estadio: _____ Grau: _____
3. Positivo ou negativo para estrogênio? _____
4. Positivo ou negativo para progesterona? _____

5. Positivo ou negativo para HER2? _____

Monitorização antropométrica

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Peso	Alt.	CQ	CC	CB	BIA	PT	PB	PSI	PSE

Onde: Alt. – altura; CQ - Circunferência do quadril; CC - Circunferência da cintura; CB - Circunferência do braço; BIA – Bioimpedância Elétrica; PT - Prega cutânea tricípital; PB - Prega cutânea bicípital; PSI - Prega cutânea suprailíaca; PSE - Prega cutânea subescapular.

PROTOCOLO – BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA

Data: ____ / ____ / ____ Horário: _____

Ingerir 2 litros de líquido no dia anterior ao teste (cerca de 8 a 10 copos de água).

Faça jejum de alimentos e bebidas nas 4 horas que antecedem o horário do exame.

Não consuma bebidas alcóolicas dois dias antes do exame.

Evite o consumo excessivo de alimentos ricos em cafeína (chocolates, chás escuros e café) nos dois dias anteriores ao dia do exame.

No dia anterior ao exame não realize atividade física intensa e não tome sauna.

Não estar no período menstrual.

Evitar o uso de medicamentos diuréticos no dia anterior ao exame

Urine pelo menos 30 minutos antes da realização do exame.

APÊNDICE E – Formulário para aplicação do Recordatório Alimentar de 24 horas (Artigos 1 e 2).

RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24 HORAS

Código: _____ **Data Avaliação:** ___ / ___ / ___

() Semana 1º Registro () Semana 2º Registro () Final de semana

Refeição	Alimentos/Preparações	Medida Caseira
Horário:		

Momento: () 0 () 1 () 2