

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde

ANDRÉ FELIPE NINOMIYA

**ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE OS EFEITOS DA
SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA CONSOLIDAÇÃO
DE FRATURAS DA TÍBIA**

Bragança Paulista
2025

ANDRÉ FELIPE NINOMIYA – R.A. 202349626

**ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE OS EFEITOS DA
SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NA CONSOLIDAÇÃO
DE FRATURAS DA TÍBIA**

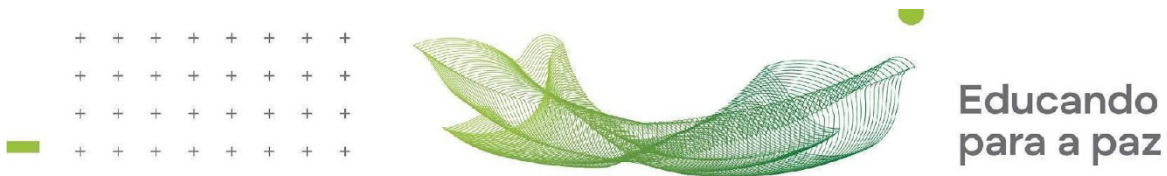
Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação
Stricto Sensu em Ciências da Saúde da
Universidade São Francisco, como requisito
parcial para obtenção do Título de Doutor em
Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Henrique Dalcheco
Messias

Bragança Paulista
2025

WE 870 N623e	Ninomiya, André Felipe Estudo prospectivo sobre os efeitos da suplementação de melatonina na consolidação de fraturas da tíbia / André Felipe Ninomiya. -- Bragança Paulista, 2025. 94 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i> em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco. Orientação de: Leonardo Henrique Dalcheco Messias. 1. Melatonina. 2. Consolidação da fratura. 3. Fraturas ósseas. 4. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. I. Messias, Leonardo Henrique Dalcheco. II. Título.
-----------------	---



NINOMIYA, André Felipe. “Estudo prospectivo sobre os efeitos da suplementação de melatonina na consolidação de fraturas da tíbia”. Tese defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 09 de dezembro de 2025 pela Banca examinadora constituída pelos membros:

Prof(a). Dr(a). Leonardo Henrique Dalcheco Messias
Orientador(a) e Presidente
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Juliana Mozer Sciani
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Maurício Etchebehere
(por videoconferência)
Universidade Estadual de Campinas

Prof(a). Dr(a). Raquel Girardello
Universidade São Francisco

Prof(a). Dr(a). Rodrigo Gonçalves Pagnano
(por videoconferência)
Universidade Estadual de Campinas

AGRADECIMENTOS

Expresso minha gratidão a todos aqueles que, através de diferentes contribuições, tornaram possível a concretização desta tese de doutorado.

À Reitoria da Universidade São Francisco, reconheço o compromisso com a pesquisa científica. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e à sua Coordenação, agradeço pela infraestrutura disponibilizada e pelo ambiente estimulante que possibilitou o amadurecimento das ideias desenvolvidas, assegurando o cumprimento dos padrões científicos.

Reconheço com gratidão o apoio financeiro concedido através da bolsa institucional, que se revelou como um investimento na pesquisa translacional. Este fomento foi determinante para possibilitar a dedicação ao desenvolvimento metodológico, à coleta de dados e à participação em atividades acadêmicas que enriqueceram minha formação como pesquisador.

Ao Hospital Universidade São Francisco (HUSF), por abrir portas para esta pesquisa, em nome do diretor técnico Dr Thiago Corsi Filiponi e toda equipe da diretoria do hospital. Reconheço a contribuição dos enfermeiros, colaboradores, técnicos e estudantes de laboratório, que ultrapassaram suas atribuições com comprometimento científico essencial para a qualidade dos resultados.

À Associação Lar São Francisco na Providencia de Deus, em nome de seu fundador Frei Francisco, pela sua brilhante gestão do Hospital Universidade São Francisco (HUSF). Agradecimento especial ao Dr Caled Kadri pelo apoio incondicional a minha pessoa.

Ao Professor Dr. Leonardo Henrique Dalcheco Messias, expresso minha profunda gratidão pela orientação científica dedicada, cujo conhecimento, paciência e direcionamento metodológico foram fundamentais para o desenvolvimento e conclusão desta investigação. Ao Gtafe liderado pelo professor Leonardo e professor Ivan Gustavo Masselli dos Reis.

À banca examinadora, pela disponibilidade e toda atenção através das considerações fundamentais, tornou possível essa tese ser concluída com clareza didática, fundamentada em conceitos acadêmicos.

Aos professores Nilson Nonose, Paulo Roberto de Andrade Figaro Caldeira e Ronaldo Parissi Buainain, fontes de inspiração continua dentro da área ortopédica. Ao professor Guilherme Chohfi

de Miguel que juntamente com a professora Denise Gonçalves Priolli, deu início a esse sonho da formação na pós-graduação. A todos os outros colegas de ortopedia do Hospital Universidade São Francisco (HUSF). Aos meus residentes de ortopedia do HUSF, que trabalharam exaustivamente comigo nesta tese.

Aos meus colegas ortopedistas da UNICAMP, que através de orientações e sugestões, contribuíram de forma importante na conclusão deste projeto.

Aos pacientes que participaram dos grupos de pesquisa. A assiduidade aos retornos, colaboração nos questionários foram fundamentais para o projeto ser exequível.

Aos meus irmão Otavio Henrique Ninomiya e Marcelo Ninomiya, fontes de inspiração e exemplos a serem seguidos.

Aos meus sogros Conceição Gutierrez Bertolucci e João Carlos Bertolucci pelo suporte familiar fundamental em todos os momentos.

Aos meus pais Massumi Tabata Ninomiya e Osvado Mitsushi Ninomiya, que me ensinaram as diretrizes de humildade, trabalho, voluntariado, esforço, garra, educação e respeito ao próximo.

Aos meus filhos João Pedro Bertolucci, Gabriel Bertolucci, Leonardo Bertolucci Ninomiya e Catarina Bertolucci Ninomiya, fontes inesgotáveis de inspiração e motivação, cuja presença luminosa em minha vida transformou não apenas minha perspectiva pessoal, mas também minha compreensão sobre o verdadeiro sentido da pesquisa científica voltada ao bem-estar humano.

À minha esposa Vanessa Bertolucci, que participou ativamente do projeto desde sua gênese, até sua conclusão. Minha eterna gratidão de sua presença em minha vida. Sua existência me lembrara constantemente de que todo conhecimento deve, em última instância, contribuir para a construção de um mundo melhor para as futuras gerações.

Ferramentas de inteligência artificial (por exemplo, ChatGPT, OpenAI) foram utilizadas apenas para apoio linguístico e revisão gramatical, sob supervisão e edição integral do autor.

RESUMO

As fraturas da diáfise tibial representam uma das lesões ortopédicas mais desafiadoras, com consolidação retardada afetando 12–19% dos casos, apesar dos avanços no manejo cirúrgico por haste intramedular fresada. Nesse contexto clínico, a melatonina emergiu como candidato terapêutico atraente em razão de suas propriedades pleiotrópicas, potente atividade antioxidante, efeitos anti-inflamatórios e ações osteogênicas diretas. Investigações pré-clínicas demonstraram de forma consistente a capacidade pró-formadora de osso da melatonina, com aplicações locais gerando melhorias de 40–60% na formação óssea em comparação aos controles em múltiplos modelos de fratura em roedores, por meio de cascatas de sinalização mediadas pelos receptores macrófagos de fenótipo M1/macrófagos de fenótipo M2 que potencializam a diferenciação osteoblástica e modulam o eixo receptor ativador do fator nuclear kappa B/ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B/osteoprotegerina (RANK/RANKL/OPG). Entretanto, a translação desses achados para a prática clínica tem sido limitada por restrições farmacocinéticas fundamentais: a melatonina oral apresenta biodisponibilidade notavelmente baixa (10–15%) devido ao intenso metabolismo de primeira passagem hepática, resultando em depuração rápida (meia-vida $\approx$ 45 minutos) e desalinhamento temporal entre esquemas posológicos convencionais e os processos osteogênicos prolongados característicos da consolidação óssea eficaz. Este estudo prospectivo e controlado abordou lacunas translacionais críticas ao avaliar a segurança da melatonina em alta dose (30 mg/dia) e seus efeitos biológicos preliminares em pacientes com fraturas diafisárias tibiais tratados com haste intramedular, em um serviço público de saúde brasileiro. Vinte e cinco adultos foram alocados sequencialmente para melatonina (n=12) ou controle (n=13) durante 49 dias de observação. Os desfechos primários incluíram níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) e o escore RUST (*Radiographic Union Score for tibial fractures*) aos 21 e 49 dias pós-operatórios; desfechos secundários abrangeram eventos adversos, adesão terapêutica e qualidade do sono. Ambos os grupos exibiram aumentos temporais significativos em FA e no escore RUST, refletindo progressão cicatricial esperada; contudo, não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhum desfecho primário. Os tamanhos de efeito foram pequenos (d de Cohen=0,09–0,17), com intervalos de confiança cruzando zero. Notavelmente, a melatonina em alta dose mostrou excelente perfil de segurança e tolerabilidade, sem eventos adversos graves, adesão elevada (91,7%) e efeitos colaterais mínimos (sonolência diurna leve e transitória em um participante). Esses achados fornecem inteligência translacional valiosa, estabelecendo parâmetros essenciais de segurança e estimativas realistas de efeito para futuros ensaios clínicos randomizados, além de demonstrar a viabilidade de implementação clínica em sistemas de saúde com recursos limitados, fundamentos críticos para estudos de fase II com seguimento prolongado.

Palavras-chave: Melatonina. Consolidação da fratura. Fraturas ósseas. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Tibial shaft fractures represent one of the most challenging orthopedic injuries, with delayed healing affecting 12-19% of cases despite advances in surgical management through reamed intramedullary nailing. Within this clinical context, melatonin has emerged as a compelling therapeutic candidate based on its remarkable pleiotropic properties, including potent antioxidant activity, anti-inflammatory effects, and direct osteogenic actions. Preclinical investigations have consistently demonstrated melatonin's bone-promoting capabilities, with local applications producing 40-60% improvements in bone formation compared to controls across multiple rodent fracture models through receptors on M1/M2-phenotype macrophages that potentiate osteoblastic differentiation and modulate the receptor activator of nuclear factor kappa B/receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) axis. However, the translation of these promising findings to clinical practice has been significantly impeded by fundamental pharmacokinetic limitations. Oral melatonin exhibits remarkably poor bioavailability of only 10-15% due to extensive first-pass hepatic metabolism, resulting in rapid clearance with elimination half-lives of approximately 45 minutes, creating temporal misalignment between conventional dosing schedules and the prolonged osteogenic processes characteristic of effective bone healing. This prospective, controlled study addressed critical translational gaps by evaluating high-dose melatonin (30 mg/day) safety and preliminary biological effects in patients with tibial diaphyseal fractures managed by intramedullary nailing within a Brazilian public healthcare setting. Twentyfive adult patients were sequentially allocated to melatonin intervention (n=12) or standard care control (n=13) groups over a 49-day observation period. Primary outcomes included serum alkaline phosphatase (ALP) levels and Radiographic Union Score for Tibial fractures (RUST) at 21 and 49 days postoperatively, with secondary assessments of adverse events, treatment adherence, and sleep quality. Both groups demonstrated significant temporal increases in ALP levels and RUST scores reflecting normal healing progression, yet no statistically significant between-group differences emerged for either primary outcome measure. Effect sizes remained small (Cohen's $d = 0.09-0.17$) with confidence intervals consistently crossing zero. Most remarkably, high-dose melatonin demonstrated exceptional safety and tolerability profiles, with zero serious adverse events, excellent adherence (91.7%), and minimal side effects consisting of mild, transient daytime sleepiness in a single participant. These findings provide invaluable translational intelligence, establishing essential safety parameters and realistic effect size estimates for future randomized controlled trials while successfully demonstrating clinical implementation feasibility within resource-constrained healthcare systems, thus establishing critical foundations for definitive phase II studies with extended follow-up periods.

Keywords: *Melatonin. Fracture Healing. Tibial fracture. Adverse effects. Administration & dosage.*