

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Orthomolecular Medicine News Service, 4 de março de 2025

Os efeitos transformadores da terapia com altas doses de tiamina: O legado do Dr. Derrick Lonsdale

por Elliot Overton

O Dr. Derrick Lonsdale, um verdadeiro luminar no campo da medicina nutricional, faleceu no ano passado com a idade avançada de 100 anos. Começando sua carreira como pediatra na clínica de Cleveland, ele dedicou quase cinco décadas a descobrir o profundo impacto da tiamina em altas doses (vitamina B1) em doenças crônicas. Ele foi um defensor vocal da abordagem ortomolecular à medicina e buscou incansavelmente aumentar a conscientização sobre o que ele chamou de *desnutrição de alto teor calórico* - um estado em que uma abundância de alimentos processados esgota micronutrientes essenciais, prejudicando o metabolismo em um nível fundamental e preparando o cenário para condições crônicas de saúde.



Derrick Lonsdale, MD (1924 - 2024) An Orthomolecular Medicine Visionary & Thiamine Research Pioneer



Além disso, seu trabalho pioneiro desafiou a visão estreita da medicina convencional sobre deficiência de vitaminas, revelando que doses farmacológicas de tiamina podem alcançar muito mais do que apenas prevenir a deficiência - elas podem restaurar ativamente o metabolismo energético. O Dr. Lonsdale frequentemente se referia a esse nutriente como a "*centelha da vida*" e "*porta de entrada para o metabolismo energético*", enfatizando seu papel vital na neutralização dos estressores metabólicos da vida moderna quando administrado em quantidade apropriada. Ele introduziu o conceito de dependência *de tiamina* - o estado em que alguns indivíduos requerem doses suprafisiológicas de forma consistente para manter a saúde - uma percepção que pode ser altamente relevante para muitas doenças crônicas modernas. Notavelmente, muito do que ele hipotetizou décadas atrás agora está sendo validado por pesquisas de ponta, demonstrando que seu senso intuitivo era preciso.

No entanto, apesar de sua extensa pesquisa e contribuições clínicas, a tiamina continua sendo um dos nutrientes mais negligenciados na medicina hoje. Mesmo depois de sete anos aplicando esses princípios, ainda estou surpreso com os efeitos transformadores que essa vitamina pode ter em uma gama tão ampla de problemas de saúde.

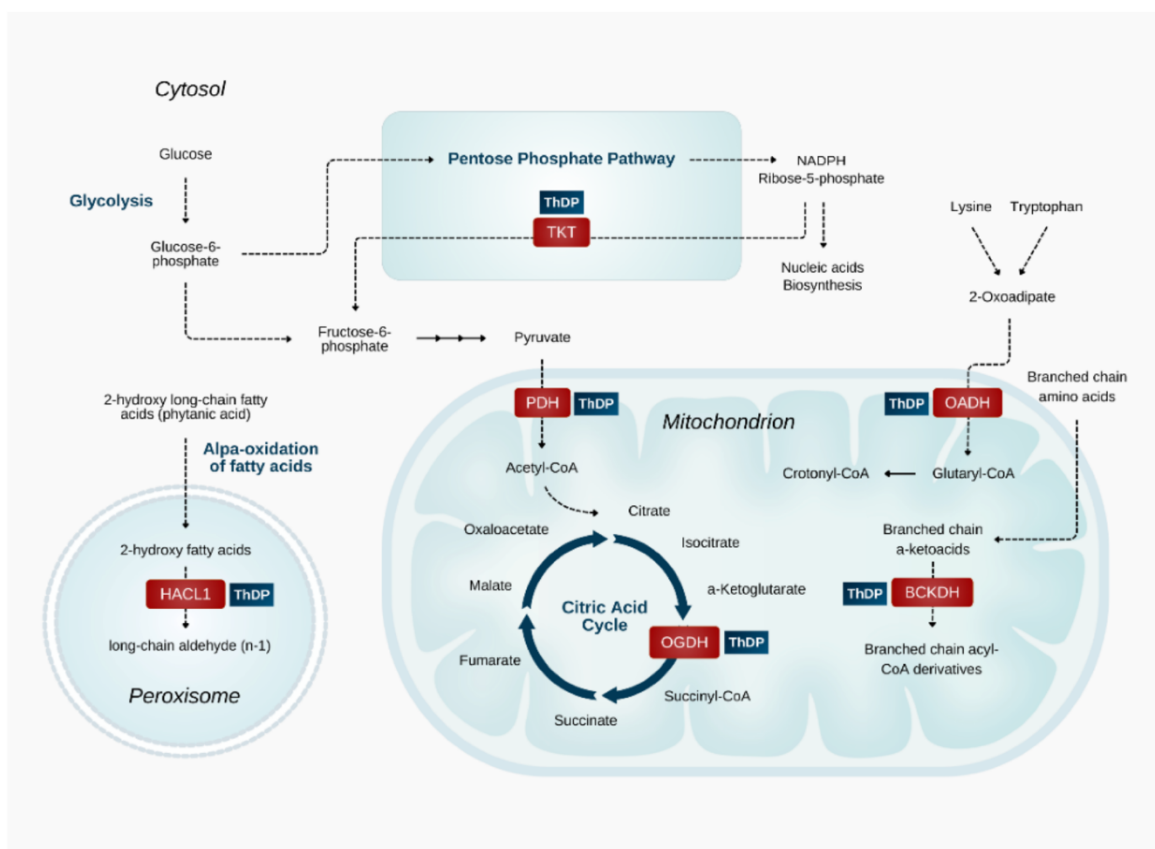
Nas seções a seguir, exploraremos o papel essencial da tiamina na bioenergética, suas propriedades antiestresse únicas e o conceito negligenciado de deficiência *localizada específica de órgão* - um fenômeno emergente que pode ser crucial para condições de

saúde específicas, particularmente doenças neurodegenerativas. Também examinaremos a lógica por trás do uso de doses farmacológicas como uma intervenção terapêutica poderosa para uma ampla gama de doenças modernas.

Tiamina: Uma molécula universal "antiestresse"

A tiamina (também conhecida como vitamina B1) é uma vitamina essencial encontrada naturalmente em uma variedade de alimentos integrais, especialmente carnes e órgãos, legumes e grãos integrais. Devido à sua natureza hidrofílica e meia-vida curta, ela requer reposição alimentar contínua. Seu papel generalizado na fisiologia humana centra-se em sua participação como um cofator essencial para enzimas envolvidas em várias vias bioquímicas. Entre estas, as desidrogenases dependentes de tiamina estão posicionadas exclusivamente em pontos de cruzamento metabólicos importantes, permitindo a flexibilidade metabólica celular e modulando a taxa global do metabolismo energético.

Piruvato Desidrogenase (PDH), a enzima *limitadora da taxa* de oxidação da glicose mitocondrial, faz a ponte entre a glicólise e o ciclo do TCA, tornando a tiamina indispensável para a utilização eficiente de carboidratos. A Alfa-Cetoglutarato Desidrogenase (KGDH), outra enzima *limitadora da taxa* do ciclo do TCA, liga a bioenergética, o metabolismo de aminoácidos e a síntese de neurotransmissores. Além da geração de NADH e do descarte de glutamato, a KGDH atua como um "centro de sinalização" metabólico, influenciando o equilíbrio redox, o crescimento, a resposta hipóxica, a sinalização de proteínas e a homeostase do cálcio [\(1\)](#).

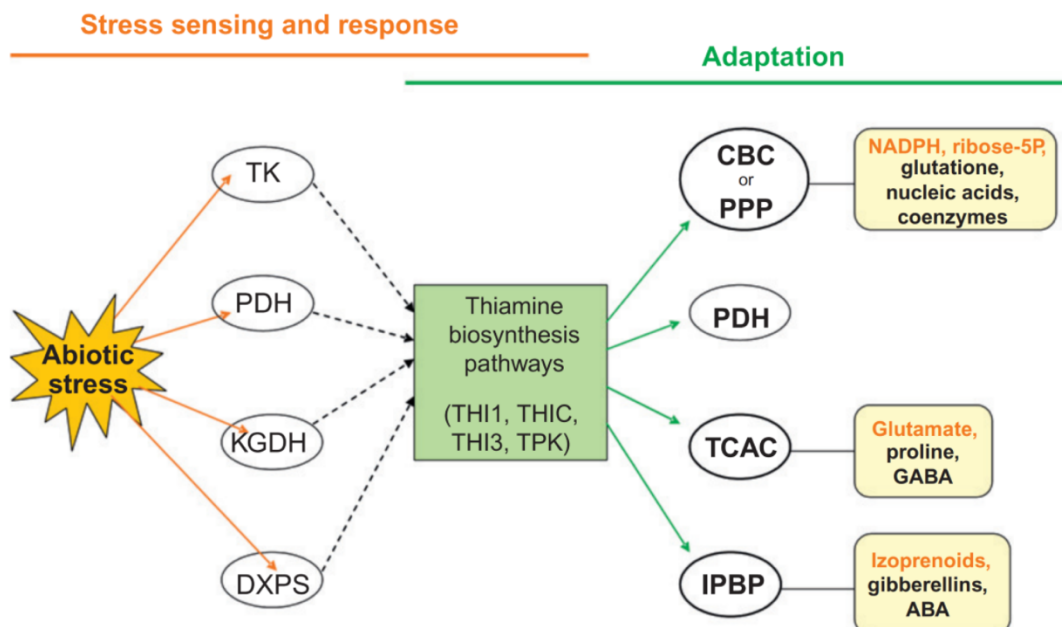


O posicionamento único dessas enzimas dependentes de tiamina limitadoras de taxa em junções críticas do metabolismo significa que elas são encarregadas de governar a taxa global de produção de ATP. Por esse motivo, os níveis intracelulares de tiamina também são fortemente acoplados à utilização de oxigênio mitocondrial. Níveis

insuficientes de tiamina interrompem esse processo, levando à pseudo-hipóxia - um estado no qual as células não conseguem utilizar oxigênio apesar da disponibilidade adequada, levando a um déficit energético generalizado.

Essa conexão é evidenciada pela semelhança impressionante entre as alterações histológicas observadas em cérebros deficientes em tiamina e aquelas vistas em lesões hipóxicas (2-4). Ambas as condições ativam a mesma resposta celular coordenada ao estresse, marcada pela estabilização e ativação do *Fator Induzível por Hipóxia 1-alfa* (*HIF-1 α*) (5-7). Além disso, tanto a hipóxia quanto a deficiência de tiamina demonstraram aumentar a regulação do *SLC19A3*, um transportador de tiamina ligado à membrana, presumivelmente como um mecanismo compensatório para aumentar a absorção de tiamina na célula com o propósito de mitigação do estresse. Consistente com essas descobertas, um declínio no estado da tiamina se correlaciona com a hipotermia e uma redução acentuada na taxa metabólica oxidativa em animais (8). Além disso, demonstrou produzir sintomas idênticos aos encontrados no modelo de Hans Selye de "A Síndrome de Adaptação Geral" (9). Refletindo essa relação estreita entre tiamina, bioenergética e adaptação ao estresse, o Dr. Lonsdale se referiu apropriadamente à tiamina como "a centelha da vida" e "a porta de entrada para o metabolismo energético".

As propriedades antiestresse da tiamina também parece ser conservadas em plantas, fungos e bactérias. O nutriente tem sido chamado de "protetor de estresse ambiental" e "alarme de estresse" (10) em plantas. Sob condições de estresse biótico e abiótico, as plantas são conhecidas por aumentar sua produção de tiamina e regular positivamente as enzimas dependentes de tiamina como um meio de melhorar a resiliência diante de condições ambientais desfavoráveis. Além disso, a tiamina exógena confere resistência contra muitos tipos diferentes de doenças (11).



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123864796000044>

Para bactérias, uma regulação positiva semelhante de genes envolvidos na biossíntese de tiamina ocorre em cianobactérias sob estresse (12), e E. coli foi encontrada "acumulando grandes quantidades de trifosfato de tiamina, um derivado de tiamina, sob

estresse energético severo (13). Em leveduras, a tiamina também confere proteção contra estresse oxidativo, osmótico e térmico (14).

De uma perspectiva ampla, parece que a tiamina exibe propriedades "antiestresse" distintas e pode aumentar a resiliência celular em diversos sistemas biológicos. Reconhecer essas qualidades pode fornecer uma base sólida para entender como e por que a tiamina pode ser tão útil para mitigar o impacto de condições crônicas de saúde que são caracterizadas por estressores metabólicos, oxidativos e ambientais.

"O Grande Imitador": As Muitas Faces da Deficiência

Uma deficiência grave neste nutriente é classicamente conhecida por resultar em distúrbios de deficiência de tiamina (TDDs), que afetam predominantemente um ou mais dos três principais sistemas do corpo: o sistema nervoso central (causando encefalopatia de *Wernicke*), o sistema cardiovascular (causando *Beribéri Úmido*) e os nervos periféricos (levando ao *Beribéri Seco*). O padrão clássico de sintomas depende do subtipo e pode incluir, mas não está limitado a, ataxia, oftalmoplegia, neuropatia periférica, parestesia, vertigem, insuficiência vascular, edema e até mesmo insuficiência cardíaca.

No entanto, o status de micronutrientes deve ser melhor compreendido como existindo em um continuum, em vez de uma divisão binária bem definida entre "suficiência" e "deficiência". A última visão é excessivamente simplista e falha em capturar os efeitos complexos e progressivos que a insuficiência pode exercer na fisiologia humana. As evidências mostram que mesmo déficits marginais de tiamina podem se manifestar de maneiras sutis, mas significativas, impactando negativamente o metabolismo e a função dos órgãos muito antes que distúrbios de deficiência evidentes sejam diagnosticados. Dada a ubiquidade das enzimas dependentes de tiamina e seu papel governante no metabolismo energético, é concebível que a suficiência e/ou utilização prejudicada de tiamina possa, portanto, impactar qualquer célula, tecido e órgão que requeira ATP.

De fato, quase um século de pesquisas demonstrou que mesmo uma insuficiência leve pode se manifestar em uma ampla gama de sintomas não específicos que se estendem muito além do espectro clássico de TDDs. Dado o papel central da tiamina no metabolismo energético, os órgãos com maior demanda por energia são os mais vulneráveis, com muitos sintomas associados refletindo algum grau de disfunção autonômica.

O próprio Lonsdale liderou o tratamento da disautonomia (de vários tipos) com derivados de tiamina (15-17), com base no princípio de que poderia abordar a bioenergética perturbada nas regiões límbicas/tronco cerebral do cérebro envolvidas na modulação do sistema nervoso autônomo. Em suas próprias palavras: "*O beribéri é o protótipo da disautonomia funcional em seus estágios iniciais.*" (16). Ele descreveu o cérebro como se tornando "hiperirritável" sob estresse oxidativo, levando a respostas exageradas do sistema nervoso autônomo até mesmo a estímulos menores, como mudanças no clima ou exposição ao ar-condicionado. De fato, os sinais e sintomas da disautonomia são notavelmente prevalentes entre todos os TDDs estabelecidos (18-21) e, em minha própria experiência, a tiamina pode ser o tratamento mais eficaz para tais condições. As manifestações clínicas variam de leves a graves e também podem flutuar com base na estação, nível de atividade física e outros fatores ambientais. Além disso, podem ser inespecíficas e, portanto, difíceis de identificar na prática clínica.

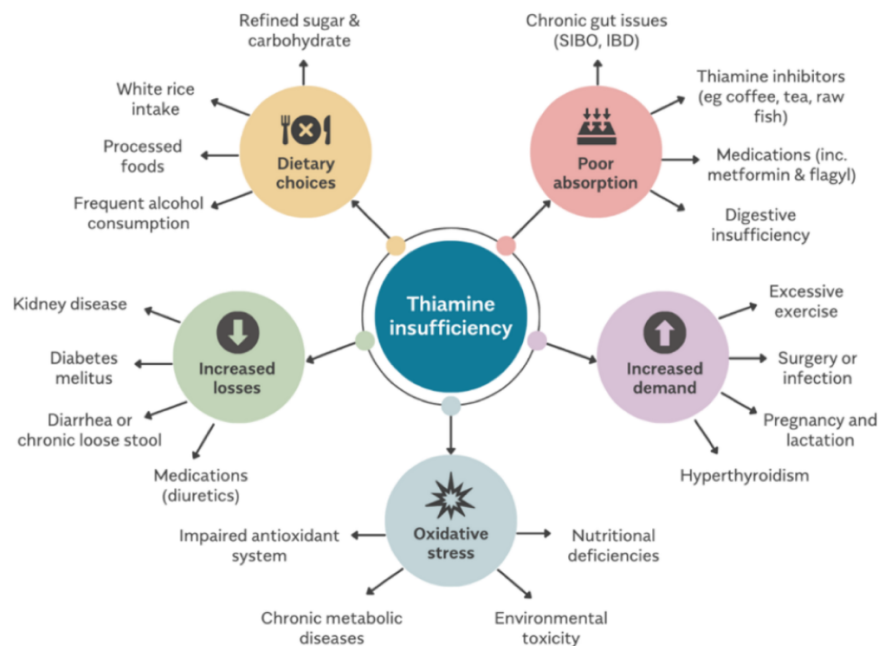
A natureza geral e não específica dos sintomas foi ilustrada já em 1940 em um dos primeiros estudos sobre deficiência experimental em sujeitos humanos (22). Notavelmente, os sinais clássicos de beribéri estavam virtualmente ausentes durante a maior parte do período do estudo (88 dias). Em vez disso, os pesquisadores documentaram uma ampla gama de sintomas pertencentes a todos os sistemas, muitos dos quais se enquadram no moderno guarda-chuva diagnóstico de disautonomia.

Esses sintomas incluíam:

Fadiga após esforço leve, taquicardia, pseudoangina, frequência cardíaca irregular, palidez, rubor, hiperidrose, desregulação da temperatura, parestesia geniturinária, frequência de micção, falta de ar, vertigem, tolerância à glicose prejudicada, insônia, juntamente com distúrbios de humor e baixa concentração. Mal-estar geral, sensação de peso nas extremidades inferiores, perda de força, aperto no peito, diminuição da acuidade visual e inquietação. Distensão abdominal, arrotos e alternância de constipação e diarreia, acloridria ou hipocloridria, esvaziamento gástrico retardado e motilidade intestinal reduzida.

Esses sintomas amplos e frequentemente nebulosos observados na insuficiência de tiamina destacam os desafios envolvidos na identificação precisa e, sem dúvida, contribuem para seu diagnóstico incorreto. Muitas dessas manifestações são sutis, facilmente esquecidas e comumente atribuídas erroneamente a outras condições, o que leva ao sub-reconhecimento generalizado. Na realidade, a insuficiência de tiamina se desenvolve insidiosamente, levantando uma questão importante: uma parcela significativa da população poderia ser afetada sem perceber?

Insuficiência de tiamina: uma epidemia oculta



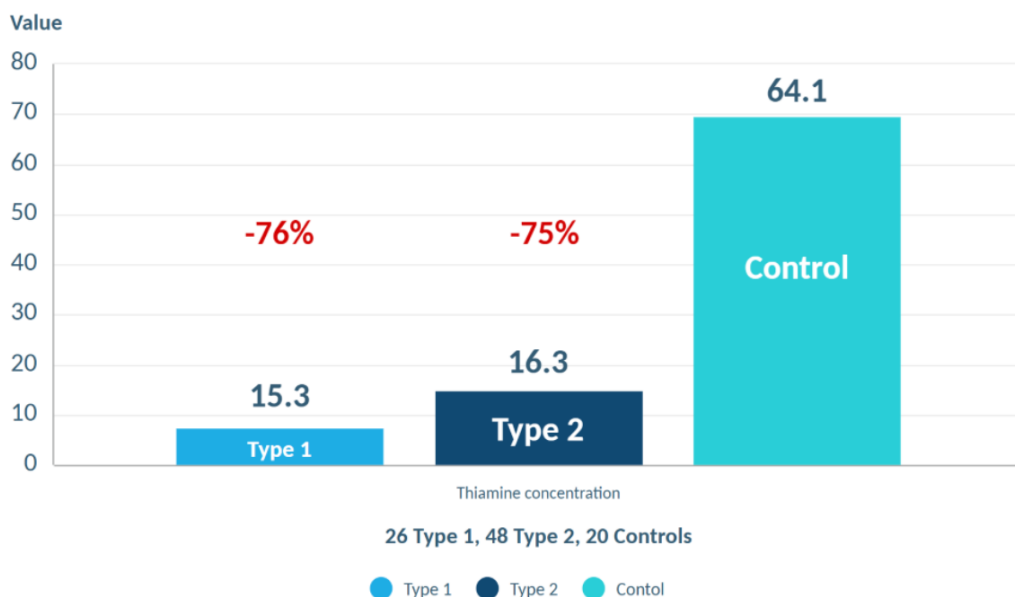
Fora do contexto de comorbidades específicas, como alcoolismo (23), síndromes de má absorção (24) e transtornos alimentares (25), a deficiência franca é amplamente considerada rara em nações desenvolvidas, com a suposição predominante de que a

fortificação alimentar a erradicou em grande parte. Um exame mais detalhado das evidências, no entanto, sugere o contrário.

A insuficiência é, de fato, *muito mais prevalente* do que comumente reconhecido (26), com alguns estudos mostrando ocorrência entre 20-50% em populações psiquiátricas (27) e idosas (28,29). Os níveis plasmáticos de tiamina foram até 76% menores em diabéticos tipo 1 e tipo 2 (30). Mesmo casos graves de Encefalopatia de Wernicke são frequentemente subdiagnosticados (31). Além disso, os métodos de teste são lamentavelmente inadequados para avaliar o estado da tiamina intracelular (32).

Talvez o principal impulsionador da deficiência generalizada seja a ocorrência de "desnutrição hipercalórica", um termo popularizado por Lonsdale descrevendo o consumo excessivo de alimentos processados ricos em calorias, mas desprovidos de micronutrientes, o que progressivamente esgota as reservas do corpo. Isso é especialmente relevante no mundo moderno, dado que o consumo de alimentos ultraprocessados aumentou substancialmente nas últimas décadas (33) e agora responde por 50-60% da ingestão calórica diária em alguns países de alta renda (34).

Serum thiamine in diabetes (study 2)



Source: Thornalley, P J et al. "High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease." *Diabetologia* vol. 50,10 (2007): 2164-70. doi:10.1007/s00125-007-0771-4

O status da tiamina é amplamente influenciado pela ingestão de carboidratos, o que necessita de um suprimento dietético proporcional para atender às demandas metabólicas (35). Em outras palavras, o consumo excessivo de alimentos carregados de açúcar e amidos refinados naturalmente coloca uma grande carga nas reservas de tiamina do corpo. Um dos exemplos mais marcantes da importância da tiamina vem da epidemia histórica de beribéri na Ásia, onde populações que dependiam de arroz branco polido (desprovido de cascas ricas em tiamina) foram as primeiras a sofrer de deficiência grave.

No entanto, outro fator insidioso é o consumo generalizado de óleos de sementes industriais oxidados e ricos em PUFA, conforme demonstrado por um estudo recente (36). Embora o mecanismo exato não tenha sido esclarecido, a pesquisa sugere que produtos de decomposição oxidados de PUFAs, como o malondialdeído, podem impactar negativamente o status da tiamina de várias maneiras (37,38). Além disso, existem muitos medicamentos farmacêuticos que também apresentam efeitos antitiamina potentes, como metformina (39), metronidazol (40), diuréticos (41) e omeprazol (42), entre vários outros (43). Alterações disbióticas no microbioma intestinal (44), juntamente com estressores de vários tipos, também podem ser responsáveis pela redução do status da tiamina (45).

No entanto, a complexidade dessa questão se estende além da simples deficiência. Na verdade, uma parcela significativa de pacientes que apresentam condições de saúde responsivas à tiamina podem nem mesmo ter níveis sistêmicos insuficientes de tiamina. Ou seja, apesar dos níveis circulantes "normais" de tiamina, o comprometimento funcional no nível celular ou enzimático ainda pode justificar a suplementação com altas doses. Essa área emergente de pesquisa, que considero particularmente fascinante, desafia os paradigmas convencionais do estado nutricional e destaca a necessidade de uma compreensão mais matizada do manuseio de nutrientes e da terapia nutricional como um todo.

Além de tratar a deficiência: deficiências localizadas ou funcionais na utilização de tiamina

O Dr. Derrick Lonsdale frequentemente enfatizava que a tiamina em altas doses funciona como um agente farmacológico, em vez de meramente um suplemento nutricional. As doses necessárias para atingir efeitos terapêuticos — frequentemente centenas ou mesmo milhares de vezes a Ingestão Dietética Recomendada (RDA) — excedem em muito o que é necessário para corrigir uma deficiência nutricional simples, e por períodos prolongados de tempo. Em suas próprias palavras, a tiamina em altas doses poderia "coagir o metabolismo energético de volta à vida", agindo como uma espécie de estimulante metabólico.

Ação Farmacológica da Tiamina

Este conceito é talvez melhor ilustrado em exemplos de erros inatos do metabolismo, como a doença da urina do xarope de bordo responsiva à tiamina, a doença de Leigh, a academia metilmalônica, a homocisteinúria e outros distúrbios hereditários responsivos a vitaminas. Nessas condições, as mutações genéticas reduzem a afinidade das enzimas dependentes de vitaminas por seus respectivos cofatores vitamínicos, levando a uma disfunção metabólica grave. Megadoses do nutriente são necessárias para saturar as células e compensar esses defeitos enzimáticos, restaurando efetivamente a função apesar da anormalidade genética (46).

Embora raro, suspeito que princípios semelhantes podem se aplicar a uma gama muito mais ampla de doenças modernas envolvendo inativação enzimática ou inibição de vias dependentes de vitaminas. Essa inativação pode ocorrer independentemente da predisposição genética e pode resultar de toxinas ambientais, xenobióticos, inflamação crônica ou estresse oxidativo.

No contexto das condições responsivas à tiamina, o problema não é uma simples deficiência na ingestão de tiamina, mas sim um tratamento intracelular defeituoso da

tiamina ou um bloqueio funcional das enzimas dependentes da tiamina, que são especialmente sensíveis a tais insultos [\(47\)](#).

Existem vários fatores não relacionados à ingestão alimentar que têm esse efeito, incluindo:

- Metais pesados (por exemplo, alumínio, arsênico) [\(48,49\)](#)
- Moléculas neuroinflamatórias [\(50\)](#)
- Micotoxinas [\(51\)](#)
- Pro- oxidantes [\(52\)](#)
- Xenobióticos [\(53\)](#)

Embora a inibição enzimática temporária possa servir a papéis fisiológicos normais, a inibição crônica é cada vez mais reconhecida como um fator-chave de patologia [\(54,55\)](#), particularmente no contexto de doença neurodegenerativa. O efeito cumulativo é a disfunção mitocondrial e um déficit bioenergético resultante, que desencadeia uma cascata de deficiências metabólicas que, em última análise, contribuem para a disfunção de tecidos e órgãos.

"Deficiência" localizada em órgãos e tecidos específicos

A inibição ou "bloqueio" de enzimas limitadoras de taxa dependentes de tiamina envolvidas no metabolismo energético pode imitar as consequências de uma deficiência nutricional sistêmica, mas pode, em vez disso, ser restrita a tecidos específicos. Evidências emergentes apoiam o conceito de deficiência localizada de tiamina em vários tecidos e órgãos, incluindo o cérebro, o coração, o pâncreas e até mesmo o intestino.

Por essa razão, a tiamina pode ser considerada um estimulante metabólico, pois a administração de altas doses tem a capacidade de restaurar o metabolismo energético quando as células ficam saturadas, por meio do desvio ou anulação de bloqueios metabólicos impostos pela inibição enzimática. Em essência, essa perspectiva muda o foco além da mera correção da deficiência alimentar para o tratamento da disfunção localizada e da inibição enzimática, potencialmente oferecendo novas possibilidades terapêuticas para uma ampla gama de condições crônicas.

Outra consideração importante é que tecidos com alta demanda metabólica - particularmente no contexto de lesão crônica ou infecção - podem esgotar rapidamente suas reservas de tiamina em resposta ao estresse. Esse é outro cenário que pode potencialmente levar à deficiência localizada, na ausência de sinais, sintomas e/ou testes diagnósticos sistêmicos. Dados transcriptômicos (publicação futura) apoiam essa noção, revelando anormalidades metabólicas distintas, incluindo alterações de longo prazo em enzimas dependentes de tiamina, em enterócitos até *9 meses* após a cirurgia de bypass gástrico. É concebível que tais mudanças possam ocorrer em praticamente qualquer célula, tecido ou órgão exposto a lesão crônica e, portanto, devem ser consideradas em nossa abordagem para o gerenciamento de doenças crônicas.

Além disso, fatores genéticos, sem dúvida, desempenham um papel importante. Anormalidades em genes que codificam proteínas envolvidas no transporte, ativação e utilização de tiamina podem tornar um indivíduo mais suscetível até mesmo a pequenas flutuações no status de tiamina. Essas diferenças genéticas também podem ajudar a explicar por que alguns indivíduos respondem favoravelmente a essa terapia, enquanto outros não.

Chaves para a neurodegeneração: potencial inexplorado do envelhecimento do cérebro?

Esses mecanismos são particularmente relevantes no campo da neurodegeneração, onde décadas de pesquisa destacam uma forte ligação entre a homeostase da tiamina interrompida e os processos neurodegenerativos. Notavelmente, a disfunção de enzimas dependentes de tiamina parece ser uma característica marcante de várias condições neurodegenerativas, sugerindo que a disfunção localizada da tiamina pode ser um contribuidor-chave para a vulnerabilidade do SNC e a progressão da doença.

Demência de Alzheimer (DA)

Uma "deficiência localizada" de tiamina no cérebro foi proposta como uma característica definidora da DA (56) e é conhecida por causar independentemente muitas das principais alterações patológicas, incluindo: metabolismo de glicose prejudicado (57), neuroinflamação (58), perda de neurônios (59), função colinérgica prejudicada (60) e maior presença de placas e emaranhados amiloides (61). Foram identificadas interrupções da homeostase cerebral da tiamina e do metabolismo da glicose (62), e a atividade de três enzimas dependentes de tiamina é reduzida no cérebro (63,64). Uma delas é a KGDH, cuja atividade é reduzida em até 57% (65,66), o que ocorre nas formas genéticas (67) e esporádicas (68) da DA. Além disso, os transportadores de tiamina diminuem (69) e os comprometimentos metabólicos no cérebro estão intimamente relacionados aos níveis de TPP (70). Além disso, os níveis de TPP ativo foram significativamente reduzidos no córtex frontal, temporal, parietal e occipital na demência frontotemporal (71) na autópsia. O derivado sintético da tiamina benfotiamina demonstrou neutralizar muitos dos condutores patológicos da DA e do declínio cognitivo (72), e um teste de US\$ 45 milhões está atualmente em andamento em pacientes com DA (73).

Doença de Parkinson

Metabólitos neurotóxicos endógenos associados à DP, como MPP+ e isoquinolonas, são inibidores potentes de enzimas dependentes de tiamina (74). Numerosos estudos identificaram a KGDH como um alvo patológico chave na doença de Parkinson (DP) (75). A atividade da KGDH é bastante reduzida na substância negra (76), com o grau de inibição correlacionado com a gravidade da neurodegeneração (77). Além disso, a DP está associada a reduções significativas na atividade da PDH (78,79). As concentrações de tiamina livre no fluido cerebrospinal também foram consideradas menores do que nos controles (80).

Embora existam apenas dois pequenos ensaios usando doses farmacológicas de tiamina para DP, os resultados são extremamente promissores (81,82). Em um desses relatórios, pacientes com um fenótipo mais brando alcançaram remissão clínica completa com terapia com tiamina. Hoje, há uma rede online de milhares de pessoas que estão se autotratando com essa abordagem e estão testemunhando grandes benefícios.

Segundo o autor dos relatos de caso:

"É razoável inferir que uma deficiência focal e grave de tiamina devido a uma disfunção do metabolismo da tiamina poderia causar dano neuronal seletivo nos centros que são tipicamente atingidos nessa doença. A injeção de altas doses de tiamina foi eficaz na

reversão dos sintomas, sugerindo que as anormalidades nos processos dependentes de tiamina poderiam ser superadas pelo transporte mediado por difusão em concentrações supranormais de tiamina."

O Sistema Colinérgico

Embora déficits generalizados no sistema colinérgico sejam uma marca patológica bem reconhecida da DA, déficits semelhantes - ou até mais graves - também podem ocorrer na DP, embora em diferentes regiões do cérebro [\(83,84\)](#). Esses mecanismos compartilhados podem ajudar a esclarecer melhor por que a tiamina tem potencial terapêutico significativo. A tiamina é inerentemente pró-colinérgica, desempenhando um papel crucial na função da acetilcolina (ACh) em vários níveis. Uma relação íntima entre a tiamina e a neurotransmissão colinérgica decorre de seus papéis coenzimáticos e não coenzimáticos. Uma consequência bem documentada da deficiência de tiamina é a síntese reduzida de ACh [\(60\)](#), em parte devido ao papel direto da piruvato desidrogenase no fornecimento de acetil-CoA, o precursor essencial da ACh . Além disso, a distribuição de acetil-CoA e seu suprimento para a síntese de ACh também são governados pela KGDH por meio de sua regulação do ciclo do TCA, que vincula ainda mais a homeostase da tiamina com a função colinérgica.

Entretanto, além de seu papel metabólico como uma coenzima, a tiamina é essencial para a excitabilidade da membrana axonal e potenciais de ação neuronal [\(85\)](#). Derivados de tiamina fosforilados regulam a neurotransmissão de ACh [\(86\)](#) e estão envolvidos na função sináptica [\(87,88\)](#). Coliberação sináptica de tiamina e ACh , com tiamina facilitando a neurotransmissão, também foi encontrada [\(89-92\)](#). Em alta concentração, a tiamina se liga aos receptores de ACh de nicotina [\(93\)](#), enquanto os derivados sintéticos de tiamina TTFD e sulbutiamina demonstram efeitos pró-colinérgicos em múltiplos estudos [\(94,95\)](#). Dados esses diversos mecanismos, a tiamina provavelmente exerce sua ação neuroprotetora por meio de uma combinação de efeitos coenzimáticos e não coenzimáticos, consolidando ainda mais seu papel como um candidato promissor para apoiar estados neurodegenerativos que envolvem declínio colinérgico.

Doença de Huntington

Inibição da piruvato desidrogenase [\(96,97\)](#) e KGDH [\(98\)](#) foram encontradas. Foi demonstrado que uma diminuição no conteúdo de tiamina do fluido cerebrospinal precede o início dos sintomas motores [\(99\)](#). Metabolismo anormal de tiamina foi encontrado em modelos animais de DH [\(100\)](#), e um estudo recente identificou o transporte prejudicado de tiamina como uma causa potencialmente tratável de DH. Mais especificamente, poliadenilação aberrante de transportadores de tiamina (SLC19A3) foi identificada na DH, acompanhada por baixo conteúdo estriatal de tiamina ativa em humanos e animais. A suplementação com alta dose de tiamina combinada com biotina melhorou os fenótipos radiológicos, motores e neuropatológicos no modelo animal [\(101\)](#), e estudos em humanos estão atualmente em andamento [\(102\)](#).

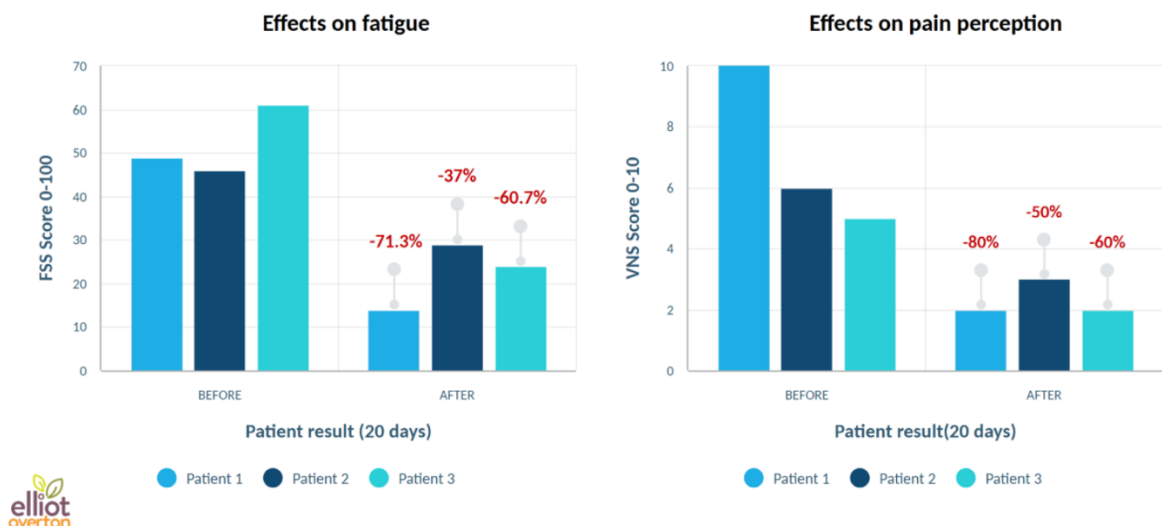
Esclerose Lateral Amiotrófica

O córtex frontal na ELA exibe níveis substancialmente mais baixos de TPPase , a enzima que ativa a tiamina para pirofosfato de tiamina [\(103\)](#), e os pacientes apresentam derivados de tiamina diminuídos no fluido cerebrospinal [\(104\)](#). As

assinaturas morfológicas da Encefalopatia de Wernicke foram relatadas na ELA (105). Um estudo de caso usando altas doses de benfotiamina (um derivado de tiamina) mostrou resultados promissores em pacientes com ELA (106). Da mesma forma, altas doses de outro derivado chamado dibenzoiltiamina normalizaram o metaboloma e levaram a melhorias em todos os parâmetros fisiológicos, função motora e atrofia muscular em um modelo animal de ELA (107).

Uma série de relatos de caso do Dr. Antonio Costantini mostrou respostas positivas ao tratamento com altas doses de tiamina (HDT) em várias outras condições neurológicas, como distonia e ataxia espinocerebelar (108), juntamente com um relato de caso sobre fibromialgia que mostrou até 70% de melhora na fadiga e 80% de redução nas pontuações de dor (109). Tais descobertas poderiam ser potencialmente explicadas pela utilização disfuncional de tiamina relatada nesta condição, evidenciada por um efeito TPP significativamente elevado para a transcetolase (110), e baixos níveis de TPP (111), juntamente com baixa afinidade de ligação de tiamina observada para PDH (112) e transcetolase (113).

High Dose Thiamine & Fibromyalgia



Coletivamente, essas descobertas sugerem que a disfunção de enzimas dependentes de tiamina e/ou defeitos no metabolismo, utilização ou transporte de tiamina podem se estender muito além das associações convencionais, desempenhando um papel significativo na fisiopatologia de doenças que não são tradicionalmente associadas à DT.

Aproveitando a tiamina como um "protetor celular"

Conforme discutido até agora, as evidências apoiam fortemente o papel da tiamina como um agente protetor contra o comprometimento mitocondrial. Notavelmente, esses benefícios não são estritamente limitados à correção de uma deficiência no sentido tradicional, mas sim por meio da otimização de vias metabólicas essenciais para manter o metabolismo energético. No entanto, é importante mencionar que esses efeitos não se limitam à neurodegeneração, mas também podem se aplicar a vários tipos de lesões.

A Dra. Victoria Bunik e sua equipe no Instituto Belozersky de Biologia Físico-química em Moscou estudaram extensivamente os efeitos da tiamina em vários modelos. Sua pesquisa demonstrou que o pré-tratamento com doses farmacológicas de tiamina forneceu neuroproteção significativa e mitigou amplamente os danos em um modelo animal de lesão cerebral traumática (114). Após a lesão, a produção de ATP mitocondrial foi preservada, acompanhada por vastas reduções na excitotoxicidade mediada por glutamato, juntamente com melhorias na neuroinflamação. O mecanismo de proteção proposto foi a ativação farmacológica de KGDH pela tiamina.

Para citar os autores:

*"O comprometimento do OGDHC [KGDH] desempenha um papel fundamental na neurotoxicidade mediada pelo glutamato em neurônios durante o TCE; a **ativação farmacológica do OGDHC [KGDH] pode, portanto, ter potencial neuroprotetor**."*

A mesma equipe relatou posteriormente resultados semelhantes em modelo de trauma espinhal, onde a tiamina demonstrou preservar os níveis de glutatona e melhorar os efeitos do excesso de óxido nítrico (115). Mais uma vez, o mecanismo de neuroproteção foi a ativação da KGDH pela tiamina, que preservou a função mitocondrial e manteve a geração de ATP.

De fato, muitos outros estudos destacaram efeitos protetores semelhantes da tiamina (116). O pré-tratamento com pirofosfato de tiamina preservou a função cardíaca por meio da manutenção da produção de ATP em outro modelo de isquemia (117). A tiamina preservou a atividade da PDH em animais após parada cardíaca (118). Da mesma forma, a tiamina também foi protetora em um modelo de toxicidade de cobre, mais uma vez por meio da prevenção da inativação da PDH (119). Além dessas funções protetoras, a tiamina também melhora os marcadores de disfunção metabólica e o metabolismo da glicose melhora os marcadores de disfunção metabólica (120), ao mesmo tempo em que exerce efeitos antifadiga, em grande parte pela atenuação da depleção de ATP no músculo esquelético durante a fadiga induzida pela carga de trabalho (121).

Além do suporte metabólico: efeitos protetores não coenzimáticos da tiamina

Os benefícios vão além da função da tiamina como uma coenzima, porque há uma série de efeitos não coenzimáticos que podem contribuir ainda mais para sua capacidade de proteger células e tecidos contra danos. Por exemplo, o pirofosfato de tiamina demonstrou proteger o fígado da toxicidade da cisplatina, protegendo o fígado de ratos (122) e prevenindo a infertilidade relacionada à isquemia (123).

Embora a tiamina em si tenha demonstrado eficácia comparável à N-acetilcisteína (NAC) (123) na proteção contra danos hepáticos induzidos por paracetamol. Além disso, as células foram protegidas contra danos genéticos induzidos por radiação (124), e tanto a tiamina quanto a benfotiamina puderam neutralizar a agressão induzida por ultrassom e o estresse oxidativo, ao mesmo tempo em que normalizaram a expressão do receptor AMPA e os marcadores de plasticidade em estudos com animais (125). A tiamina em altas doses também alivia biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação em modelos de toxicidade por chumbo (126), e o pré-tratamento protegeu os cardiomiócitos da apoptose induzida por hipóxia e da fragmentação do DNA (127).

Honrando o legado do Dr. Lonsdale ao promover a terapia com tiamina: uma nova fronteira

Muitas das teorias do Dr. Lonsdale sobre os mecanismos e o potencial terapêutico da tiamina continuam a ser validadas por pesquisas de ponta. Como alguém profundamente inspirado por seu trabalho, passei os últimos sete anos estudando e aplicando tiamina em altas doses na prática clínica, e seus efeitos continuam a me surpreender. Testemunhei melhorias notáveis em pacientes — muitos sem fatores de risco clássicos para deficiência — que apresentavam fadiga crônica, confusão mental, fibromialgia, disfunção autonômica, distúrbios intestinais funcionais, desequilíbrios de humor e muito mais.

No entanto, apesar de seu profundo impacto, a tiamina continua sendo amplamente negligenciada, mesmo dentro dos círculos de medicina funcional e alternativa. No tempo que passei usando e aprendendo sobre esse nutriente, minhas observações se alinharam às do Dr. Derrick Lonsdale, que há muito reconheceu que a tiamina em altas doses faz mais do que corrigir uma deficiência alimentar — ela reativa o metabolismo energético de maneiras que a medicina convencional ainda não compreendeu completamente. Por décadas, Lonsdale trabalhou incansavelmente para aumentar a conscientização, mas a medicina convencional falhou em ouvir.

Embora eu nunca tenha tido a sorte de conhecê-lo pessoalmente, trocamos muitos e-mails, e posso atestar que ele acompanhou de perto a pesquisa científica até seu último ano. Sua dedicação é evidente em seu extenso corpo de trabalho, incluindo *Thiamine Deficiency Disease, Dysautonomia, and High-Calorie Malnutrition*, em coautoria com o Dr. Chandler Marrs. Então, enquanto continuamos a explorar as implicações de sua pesquisa, honramos seu legado — um testamento aos efeitos profundos que os nutrientes podem ter na restauração da saúde. Em suas próprias palavras:

"Estamos usando a vitamina como um medicamento e forçando o metabolismo energético a voltar à vida."

Sobre o autor:

Elliot é um nutricionista naturopata com treinamento adicional através do programa de bolsas da A4M em Medicina Antienvhecimento, Metabólica e Funcional. Sua principal área de pesquisa se concentra nos mecanismos subjacentes e na aplicação clínica de derivados de tiamina (vitamina B1) em altas doses. Como palestrante, ele regularmente dá palestras em eventos profissionais para promover a compreensão e o uso terapêutico da tiamina em doses farmacológicas para uma série de estados de doenças crônicas, incluindo neurodegeneração, distúrbios gastrointestinais funcionais e condições complexas como SFC e fibromialgia. Por meio da educação e da defesa, Elliot visa tornar esse conhecimento acessível tanto aos profissionais quanto ao público em geral. Ele é o cofundador da empresa nutracêutica Objective Nutrients, administra o canal do YouTube "[EONutrition](#)" e também gerencia o site thiamineprotocols.com. Elliot é membro do Conselho Editorial do Orthomolecular Medicine News Service.

Referências:

1. Hansen GE, Gibson GE. O complexo α -cetoglutarato desidrogenase como um centro de plasticidade na neurodegeneração e regeneração. *Int J Mol Sci* (2022) 23:12403. <https://doi.org/10.3390/ijms232012403>

2. Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Hipóxia-isquemia e deficiência de tiamina. *Clin Neuropathol* (1993) 12:184-190.
3. Johkura K, Naito M. Lesões semelhantes à encefalopatia de Wernicke na hipóxia cerebral global. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* (2008) 15:318-319. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.10.022>
4. Vortmeyer AO, Colmant HJ. Diferenciação entre lesões cerebrais na deficiência experimental de tiamina. *Virchows Arch A* (1988) 414:61-67. <https://doi.org/10.1007/BF00749739>
5. Valle ML, Anderson YT, Grimsey N, Zastre J. Insuficiência de tiamina induz o Fator Induzível por Hipóxia-1 α como um mediador upstream para neurotoxicidade e patologia semelhante à DA. *Mol Cell Neurosci* (2022) 123:103785. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2022.103785>
6. Zera K, Zastre J. A deficiência de tiamina ativa o fator induzível por hipóxia-1 α para facilitar as respostas pró-apoptóticas em astrócitos primários de camundongos. *PLOS ONE* (2017) 12:e0186707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186707>
7. Sweet RL, Zastre JA. Expressão gênica mediada por HIF1- α induzida por deficiência de vitamina B1. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam - Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr* (2013) 83:188-197. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000159>
8. Langlais PJ, Hall T. Perturbações induzidas pela deficiência de tiamina no ritmo diurno e na regulação da temperatura corporal no rato. *Metab Brain Dis* (1998) 13:225-239. <https://doi.org/10.1023/a:1023276009477>
9. Alguns efeitos específicos e não específicos da deficiência de tiamina no rato. - Floyd R. Skelton, 1950. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-73-17729> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
10. Rapala-Kozik M. "Vitamina B1 (Tiamina).," Em: Rébeillé F, Douce R, editores. *Avanços em Pesquisa Botânica. Biossíntese de Vitaminas em Plantas Parte A.* Academic Press (2011). p. 37-91 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386479-6.00004-4>
11. Ahn IP, Kim S, Lee YH. A vitamina B1 funciona como um ativador da resistência a doenças de plantas. *Plant Physiol* (2005) 138:1505-1515. <https://doi.org/10.1104/pp.104.058693>
12. Aumento da regulação do gene da biossíntese de tiamina (vitamina B1) após aplicação de estresse em *Anabaena* sp. e *Nannochloropsis oculata* . <https://www.kspbtjpb.org/journal/view.html?volume=44&number=4&spage=462> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
13. Gigliobianco T, Lakaye B, Makarchikov AF, Wins P, Bettendorff L. Acúmulo de trifosfato de tiamina independente de adenilato quinase sob estresse energético severo em *Escherichia coli*. *BMC Microbiol* (2008) 8:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-16>
14. Wolak N, Kowalska E, Kozik A, Rapala-Kozik M. A tiamina aumenta a resistência do fermento de padeiro *Saccharomyces cerevisiae* contra o estresse oxidativo, osmótico e térmico, por meio de mecanismos parcialmente independentes das enzimas ligadas ao difosfato de tiamina. *FEMS Yeast Res* (2014) 14:1249-1262. <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12218>
15. Lonsdale D, Nodar RH, Orlowski JP. Os efeitos da tiamina em potenciais evocados auditivos anormais do tronco cerebral. *J Adv Med* (1998) 11:199-207. <https://doi.org/10.1023/A:1023344513264>
16. Lonsdale D. Assimetria autonômica exagerada: uma pista para a disautonomia por deficiência de nutrientes. (2011) <https://www.semanticscholar.org/paper/Exaggerated-Autonomic-Asymmetry%3A-A-Clue-to-Nutrient-Lonsdale/2f66f5baa669933fed0b4e23fb2bac616f2c558e> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
17. Lonsdale D, Nodar RH, Orlowski JP. Disfunção do tronco cerebral em bebês responsivos ao dissulfeto de tiamina: estudos preliminares em quatro pacientes. *Clin*

EEG Electroencephalogr (1982) 13:82-

88. <https://doi.org/10.1177/155005948201300203>

18. Shible AA, Ramadurai D, Gergen D, Reynolds PM. Beribéri seco devido à deficiência de tiamina associada à neuropatia periférica e à encefalopatia de Wernicke imitando a síndrome de Guillain-Barré: um relato de caso e revisão da literatura. Am J Case Rep (2019) 20:330-334. <https://doi.org/10.12659/AJCR.914051>

19. Lonsdale D, Marrs C. Disautonomias por deficiência de tiamina . Elsevier (2018). pág. 161-211 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810387-6.00005-8>

20. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Conceitos atuais. Encefalopatia de Wernicke. N Engl J Med (1985) 312:1035-1039. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504183121606>

[Artigo gratuito do PMC] [PubMed] 21. Branco de Oliveira

MV, Irikura S, Lawrence FH de B, Shinsato M, Irikura TCDB, Irikura RB, Albuquerque TVC, Shinsato VN, Orsatti VN, Fontanelli AM, et al. Encefalopatia responsiva à tiamina em pacientes graves com COVID-19. Brain Behav Immun - Saúde (2021)

14:100252. [Português https://doi.org/10.1016/j.bbim.2021.100252](https://doi.org/10.1016/j.bbim.2021.100252)

22. Williams RD. Observações sobre deficiência induzida de tiamina (vitamina B1) no homem. Arch Intern Med (1940)

66:785. <https://doi.org/10.1001/archinte.1940.00190160002001>

23. Laforenza U, Patrini C, Gastaldi G, Rindi G. Efeitos da administração aguda e crônica de etanol em enzimas metabolizadoras de tiamina em algumas áreas do cérebro e em outros órgãos do rato. Álcool Álcool Oxf Oxf (1990) 25:591-

603. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a045055>

24. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam M, Postma A. Encefalopatia de Wernicke na doença de Crohn e colite ulcerativa. Nutrição (2021)

86:111182. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111182>

25. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalência de deficiência de tiamina na anorexia nervosa. Int J Eat Disord (2000) 28:451-

454. [https://doi.org/10.1002/1098-108x\(200012\)28:4<451::aid-eat14>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1098-108x(200012)28:4<451::aid-eat14>3.0.co;2-i)

26. Marrs C, Lonsdale D. Escondendo-se à vista de todos: deficiência moderna de tiamina. Células (2021) 10:2595. <https://doi.org/10.3390/cells10102595>

27. Carney MW, Ravindran A, Rinsler MG, Williams DG. Deficiência de tiamina, riboflavina e piridoxina em pacientes psiquiátricos internados. Br J Psychiatry J Ment Sci (1982) 141:271-272. <https://doi.org/10.1192/bjp.141.3.271>

28. Kwok T, Falconer-Smith JF, Potter JF, Ives DR. Status de tiamina em pacientes idosos com insuficiência cardíaca. Age Ageing (1992) 21:67-

71. <https://doi.org/10.1093/ageing/21.1.67>

29. Nichols HK, Basu TK. Status de tiamina em idosos: ingestão alimentar e resposta ao pirofosfato de tiamina. J Am Coll Nutr (1994) 13:57-

61. <https://doi.org/10.1080/07315724.1994.10718372>

30. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, Ahmed A, Rayman G, Bodmer CW. Alta prevalência de baixa concentração plasmática de tiamina em diabetes ligada a um marcador de doença vascular. Diabetologia (2007)

50:2164-2170. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>

31. Kohnke S, Meek CL. Não procure, não encontre: O desafio diagnóstico da encefalopatia de Wernicke. Ann Clin Biochem (2021) 58:38-

46. <https://doi.org/10.1177/0004563220939604>

Português 32. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, Fattal - Valevski A, Fischer PR, Frank EL, et al. Transtornos por

deficiência de tiamina: diagnóstico, prevalência e um roteiro para programas globais de controle. Revista Brasileira de Ciências (2018) 1430:3-

43. <https://doi.org/10.1111/nyas.13919>

33. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, Ng SW, Popkin B. Produtos ultraprocessados estão se tornando dominantes no sistema alimentar

- global. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* (2013) 14 Suppl 2:21-28. <https://doi.org/10.1111/obr.12107>
34. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Jansana A, Wagner KH, Kyrø C, Tjønneland A, Katzke V, Bajracharya R, et al. Consumo de alimentos ultraprocessados e risco de multimorbidade de câncer e doenças cardiometabólicas: um estudo de coorte multinacional. *Lancet Reg Health - Eur* (2023) 35: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100771>
35. Elmadfa I, Majchrzak D, Rust P, Genser D. O estado de tiamina de humanos adultos depende da ingestão de carboidratos. *Int J Vitam Nutr Res* (2001) 71:217-221. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.71.4.217>
36. Leano J, Raut G, Martinez-Lomeli J, Chen G, Luna C, Degnan P, Curras -Collazo M, Sladek F, Deol P. A suplementação de vitamina B1 melhora os efeitos obesogênicos de uma dieta rica em gordura em camundongos machos. *Physiology* (2024) 39:1230. <https://doi.org/10.1152/physiol.2024.39.S1.1230>
37. Vuorinen PJ, Rokka M, Ritvanen T, Käkälä R, Nikonen S, Pakarinen T, Keinänen M. Alterações nas concentrações de tiamina, composição de ácidos graxos e alguns outros índices bioquímicos relacionados a lipídios no salmão do Atlântico do Mar Báltico (*Salmo salar*) durante a corrida de desova e jejum pré-desova. *Helgol Mar Res* (2020) 74:10. <https://doi.org/10.1186/s10152-020-00542-9>
38. Lukienko PI, Mel'nichenko NG, Zverinskii IV, Zabrodskaya SV. Propriedades antioxidantes da tiamina. *Revista Brasileira de Medicina* (2000) 130:874-876. <https://doi.org/10.1007/BF02682257>
39. Liang X, Chien HC, Yee SW, Giacomini MM, Chen EC, Piao M, Hao J, Twelves J, Lepist EI, Ray AS, et al. Metformina é um substrato e inibidor do transportador de tiamina humana, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm* (2015) 12:4301-4310. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501>
40. Hassan M, Awadalla E, Ali R, Fouad S, Abdel- Kahaar E. Deficiência de tiamina e estresse oxidativo induzidos por terapia prolongada com metronidazol podem explicar seus efeitos colaterais de neurotoxicidade e infertilidade em animais experimentais: Efeito da co-terapia com toranja. *Hum Exp Toxicol* (2020) 39:834-847. <https://doi.org/10.1177/0960327119867755>
41. Katta N, Balla S, Alpert MA. A terapia de furosemida de longo prazo causa deficiência de tiamina em pacientes com insuficiência cardíaca? Uma revisão focada. *Am J Med* (2016) 129:753.e7-753.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.037>
42. Nixon PF, Diefenbach RJ, Duggleby RG. Inibição de transcetolase e piruvato descarboxilase por omeprazol. *Biochem Pharmacol* (1992) 44:177-179. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90053-l](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90053-l)
43. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GTh. Interações fármaco-micronutrientes: alimento para o pensamento e pensamento para a ação. *EPMA J* (2016) 7:10. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0059-1>
44. Costliow ZA, Degnan PH. Estratégias de aquisição de tiamina impactam o metabolismo e a competição no micróbio intestinal *Bacteroides thetaiotaomicron*. *mSystems* (2017) 2:e00116-17. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00116-17>
45. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Deficiência de tiamina: uma consideração importante em pacientes gravemente doentes. *Am J Med Sci* (2018) 356:382-390. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.015>
46. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia com vitaminas em altas doses estimula enzimas variantes com afinidade de ligação de coenzima diminuída (K(m) aumentado): relevância para doenças genéticas e polimorfismos. *Am J Clin Nutr* (2002) 75:616-658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.616>
47. Tretter L, Adam- Vizi V. Alfa-cetoglutarato desidrogenase: um alvo e gerador de estresse oxidativo. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* (2005) 360:2335-2345. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1764>

48. Mailloux RJ, Bériault R, Lemire J, Singh R, Chénier DR, Hamel RD, Appanna VD. O ciclo do ácido tricarbóxico, uma antiga rede metabólica com uma nova reviravolta. PLOS ONE (2007) 2:e690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000690>
49. Bergquist ER, Fischer RJ, Sugden KD, Martin BD. Inibição por organo-arsenicais metilados das 2-oxo-ácido desidrogenases respiratórias. J Organomet Chem (2009) 694:973-980. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.12.028>
50. Inibição do complexo α - cetoglutarato desidrogenase pelos produtos da mieloperoxidase, ácido hipocloroso e mono - N - cloramina - Jeitner - 2005 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.2004.02868.x> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
51. Pirrung MC, Nauhaus SK, Singh B. Inibição dependente do tempo e dirigida por cofator de enzimas de tiamina pela toxina fúngica moniliformina. J Org Chem (1996) 61:2592-2593. <https://doi.org/10.1021/jo950451f>
52. Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inibição da respiração mitocondrial ligada a NADH por 4-hidroxi-2-nonenal. Bioquímica (1998) 37:552-557. <https://doi.org/10.1021/bi971958i>
53. Park LC, Gibson GE, Bunik V, Cooper AJ. Inibição de enzimas mitocondriais selecionadas em células PC12 expostas a S-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-L-cisteína. Biochem Pharmacol (1999) 58:1557-1565. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00247-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00247-6)
54. Tretter L, Adam-Vizi V. Alfa-cetoglutarato desidrogenase: um alvo e gerador de estresse oxidativo. Philos Trans R Soc B Biol Sci (2005) 360:2335-2345. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1764>
55. Gibson GE, Park LC, Sheu KF, Blass JP, Calingasan NY. O complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase na neurodegeneração. Neurochem Int (2000) 36:97-112. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(99)00114-x)
56. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Níveis farmacológicos de tiamina como uma abordagem terapêutica na doença de Alzheimer. Front Med (2022) 9:1033272. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
57. Hakim AM, Carpenter S, Pappius HM. Reversibilidade metabólica e histológica da deficiência de tiamina. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab (1983) 3:468-477. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.73>
58. Hazell AS, Rao KV, Danbolt NC, Pow DV, Butterworth RF. Regulação negativa seletiva dos transportadores de glutamato dos astrócitos GLT-1 e GLAST dentro do tálamo medial na encefalopatia experimental de Wernicke. J Neurochem (2001) 78:560-568. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00436.x>
59. Ke ZJ, Gibson GE. Resposta seletiva de vários tipos de células cerebrais durante a neurodegeneração induzida por comprometimento leve do metabolismo oxidativo. Neurochem Int (2004) 45:361-369. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2003.09.008>
60. Barclay LL, Gibson GE, Blass JP. Comprometimento do comportamento e do metabolismo da acetilcolina na deficiência de tiamina. J Pharmacol Exp Ther (1981) 217:537-543.
61. Karuppagounder SS, Xu H, Shi Q, Chen LH, Pedrini S, Pechman D, Baker H, Beal MF, Gandy SE, Gibson GE. A deficiência de tiamina induz estresse oxidativo e exacerba a patologia da placa no modelo murino de Alzheimer. Neurobiol Aging (2009) 30:1587-1600. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.013>
62. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Níveis farmacológicos de tiamina como uma abordagem terapêutica na doença de Alzheimer. Front Med (2022) 9: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
63. Gibson GE, Hirsch JA, Cirio RT, Jordan BD, Fonzetti P, Elder J. Processos anormais dependentes de tiamina na doença de Alzheimer. Lições do diabetes. Mol Cell Neurosci (2013) 55:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.09.001>

64. Héroux M, Raghavendra Rao VL, Lavoie J, Richardson JS, Butterworth RF. Alterações da fosforilação da tiamina e das enzimas dependentes de tiamina na doença de Alzheimer. *Metab Brain Dis* (1996) 11:81-88. <https://doi.org/10.1007/BF02080933>
65. Butterworth RF, Besnard AM. Alterações enzimáticas dependentes de tiamina no córtex temporal de pacientes com doença de Alzheimer. *Metab Brain Dis* (1990) 5:179-184. <https://doi.org/10.1007/BF00997071>
66. Mastrogliacoma F, Lindsay JG, Bettendorff L, Rice J, Kish SJ. Atividade do complexo de proteína cerebral e alfa-cetoglutarato desidrogenase na doença de Alzheimer. *Ann Neurol* (1996) 39:592-598. <https://doi.org/10.1002/ana.410390508>
67. Gibson GE, Zhang H, Sheu KF, Bogdanovich N, Lindsay JG, Lannfelt L, Vestling M, Cowburn RF. Alfa-cetoglutarato desidrogenase em cérebros de Alzheimer portadores da mutação APP670/671. *Ann Neurol* (1998) 44:676-681. <https://doi.org/10.1002/ana.410440414>
68. Albers DS, Augood SJ, Park LC, Browne SE, Martin DM, Adamson J, Hutton M, Standaert DG, Vonsattel JP, Gibson GE, et al. Disfunção do lobo frontal na paralisia supranuclear progressiva: evidências de estresse oxidativo e comprometimento mitocondrial. *J Neurochem* (2000) 74:878-881. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740878.x>
69. A doença de Alzheimer está associada à interrupção na fisiologia do transporte de tiamina: um papel potencial para a neuroinflamação - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750148/> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
70. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Níveis farmacológicos de tiamina como uma abordagem terapêutica na doença de Alzheimer. *Front Med* (2022) 9: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
71. Rao VLR, Richardson JS, Butterworth RF. Atividades diminuídas da tiamina difosfatase no córtex frontal e temporal na doença de Alzheimer. *Brain Res* (1993) 631:334-336. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91554-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91554-6)
72. Gibson GE, Feldman HH, Zhang S, Flowers SA, Luchsinger JA. Níveis farmacológicos de tiamina como uma abordagem terapêutica na doença de Alzheimer. *Front Med* (2022) 9:1033272. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033272>
73. Burke Neurological Institute recebe uma bolsa de US\$ 45 milhões do NIH para estudar um precursor da vitamina B1 para tratamento da doença de Alzheimer em um ensaio clínico multicêntrico. Burke Neurol Inst <https://burke.weill.cornell.edu/gibson-lab/impact/news-articles/burke-neurological-institute-receives-45-million-nih-grant-study> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
74. Shen XM, Li H, Dryhurst G. Metabólitos oxidativos da 5-S-cisteinildopamina inibem o complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase: possível relevância para a patogênese da doença de Parkinson. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 (2000) 107:959-978. <https://doi.org/10.1007/s007020070045>
75. Schmidt S, Stautner C, Vu DT, Heinz A, Regensburger M, Karayel O, Trümbach D, Artati A, Kaltenhäuser S, Nassef MZ, et al. Um estado reversível de hipometabolismo em um modelo celular humano de doença de Parkinson esporádica. *Nat Commun* (2023) 14:7674. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42862-7>
76. Gibson GE, Kingsbury AE, Xu H, Lindsay JG, Daniel S, Foster OJF, Lees AJ, Blass JP. Déficits em uma enzima do ciclo do ácido tricarbóxico em cérebros de pacientes com doença de Parkinson. *Neurochem Int* (2003) 43:129-135. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00225-5](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00225-5)
77. Mizuno Y, Matuda S, Yoshino H, Mori H, Hattori N, Ikebe S. Um estudo imunohistoquímico sobre o complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase na doença de Parkinson. *Ann Neurol* (1994) 35:204-210. <https://doi.org/10.1002/ana.410350212>

- [PubMed] 78. Zagare A, Preciat G, Nickels SL, Luo X, Monzel AS, Gomez-Giro G, Robertson G, Jaeger C, Sharif J, Koseki H, et al. A integração de dados ômicos sugere uma possível assinatura idiopática da doença de Parkinson. *Revista Brasileira de Biologia* (2023) 6:1–14. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05548-w>
79. Schmidt S, Stautner C, Vu DT, Heinz A, Regensburger M, Karayel O, Trümbach D, Artati A, Kaltenhäuser S, Nassef MZ, et al. Um estado reversível de hipometabolismo em um modelo celular humano de doença de Parkinson esporádica. *Nat Commun* (2023) 14:7674. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42862-7>
80. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Hernánz A, Fernández- Vivancos E, de Bustos F, Barcenilla B, Gómez- Escalonilla C, Zurdo M, Berbel A, Villanueva C. Níveis de tiamina no líquido cefalorraquidiano em pacientes com doença de Parkinson. *Neurociências Lett* (1999) 271:33-36. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00515-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00515-7)
81. Costantini A, Fancellu R. Um estudo piloto aberto com tiamina em altas doses na doença de Parkinson. *Neural Regen Res* (2016) 11:406-407. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179047>
82. Costantini A, Pala MI, Grossi E, Mondonico S, Cardelli LE, Jenner C, Proietti S, Colangeli M, Fancellu R. Tratamento de longo prazo com tiamina em altas doses na doença de Parkinson: um estudo piloto aberto. *J Altern Complement Med NYN* (2015) 21:740-747. [Português https://doi.org/10.1089/acm.2014.0353](https://doi.org/10.1089/acm.2014.0353)
83. Bohnen NI, Albin RL. O sistema colinérgico e a doença de Parkinson. *Behav Brain Res* (2011) 221:564-573. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>
84. Bohnen NI, Yarnall AJ, Weil RS, Moro E, Moehle MS, Borghammer P, Bedard MA, Albin RL. Alterações do sistema colinérgico na doença de Parkinson: abordagens terapêuticas emergentes. *Lancet Neurol* (2022) 21:381-392. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00377-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00377-X)
85. Sasa M, Takemoto I, Nishino K, Itokawa Y. O papel da tiamina na membrana excitável do axônio gigante do lagostim. *J Nutr Sci Vitaminol (Tóquio)* (1976) 22:21-24. https://doi.org/10.3177/jnsv.22.Supplement_21
86. Nghiem HO, Bettendorff L, Changeux JP. Fosforilação específica de Torpedo 43K rapsyn por cinase(s) endógena(s) com trifosfato de tiamina como doador de fosfato. *FASEB J* (2000) 14:543-554. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.3.543>
87. Parkhomenko IM, Strokina AA, Pilipchuk SI, Stepanenko SP, Chekhovskaia LI, Donchenko GV. Existência de dois sítios ativos diferentes na proteína de ligação à tiamina nas membranas plasmáticas dos sinaptossomos. *Jornal Biológico Ucraniano* 1999 (2010) 82:34-41.
88. Parkhomenko Yu M , Vovk AI, Protasova Z S, Pylypchuk S Y, Chorny SA, Pavlova OS, Mejenska OA, Chehovska LI, Stepanenko SP. O sal de tiazólio imita os efeitos não coenzimáticos da vitamina B1 em sinaptossomas de ratos. *Neurochem Int* (1999) 178:105791. [Português https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105791](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105791)
89. Parkhomenko YuM , Pavlova AS, Mezhenskaya OA. Mecanismos responsáveis pela alta sensibilidade das células neurais à deficiência de vitamina B1. *Neurofisiologia* (2016) 48:429-448. <https://doi.org/10.1007/s11062-017-9620-3>
90. Von Muralt A. O papel da tiamina (vitamina B1) na excitação nervosa. *Exp Cell Res* (1958) 14:72-79.
91. Von Muralt -(Bern) A. "Tiamina e Neurofisiologia Periférica." Em: Harris RS, Thimann KV, editores. *Vitaminas e Hormônios*. Academic Press (1947). p. 93-118 [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60807-9](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60807-9)
92. Minz , B. Sobre a liberação de vitamina B1 pelo tronco isolado do nervo pneumogástrico submetido à excitação elétrica . *Revista Brasileira de Biologia* (1938) 127:1251-1253.
93. Waldenlind L, Elfman L, Rydqvist B. Ligação da tiamina ao receptor nicotínico de acetilcolina em Torpedo marmorata e na placa terminal do sapo.

Acta Physiol Scand (1978) 103:154-159. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1978.tb06202.x>

94. Ollat H, Laurent B, Bakchine S, Michel BF, Touchon J, Dubois B. Efeitos da associação de sulbutiamina com um inibidor da acetilcolinesterase em formas leves a moderadas da doença de Alzheimer . O Cérebro (2007) 33:211-215. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)91552-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(07)91552-3)
95. Nagata M, Sugimoto J. As influências de drogas na constipação experimental de camundongos tratados com atropina e papaverina. J Kansai Med Univ (1973) 25:300-321. https://doi.org/10.5361/jkmu1956.25.3_300
96. Sorbi S, Bird ED, Blass JP. Diminuição da atividade do complexo piruvato desidrogenase no cérebro de Huntington e Alzheimer. Ann Neurol (1983) 13:72-78. <https://doi.org/10.1002/ana.410130116>
97. Naia L, Cunha-Oliveira T, Rodrigues J, Rosenstock TR, Oliveira A, Ribeiro M, Carmo C, Oliveira-Sousa SI, Duarte AI, Hayden MR, et al. Histone Deacetylase Inhibitors Protect Against Pyruvate Dehydrogenase Dysfunction in Huntington's Disease. J Neurosci Off J Soc Neurosci (2017) 37: 2776-2794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2006-14.2016>
98. Chang CP, Wu CW, Chern Y. Desregulação metabólica na doença de Huntington: perspectivas neuronais e gliais. Neurobiol Dis (2024) 201:106672. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106672>
99. Pose-Utrilla J, Martinez-Horta S, Macias-Garcia D, Vazquez-Oliver A, Pico S, Ojeda-Lepe E, Castro M, Rivas-Asensio E, Perez B, Iglesias T, et al. D013 Evidência de relevância etiológica e valor da deficiência de tiamina no LCR de portadores pré-sintomáticos da doença de Huntington como um biomarcador preditivo. J Neurol Neurosurg Psiquiatria (2024) 95:A39–A40. [Português https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-EHDN.88](https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-EHDN.88)
100. Lim RG, Al-Dalahmah O, Wu J, Gold MP, Reidling JC, Tang G, Adam M, Dansu DK, Park HJ, Casaccia P, et al. Déficits de maturação de oligodendrócitos da doença de Huntington revelados por RNAseq de núcleo único são resgatados pela suplementação de tiamina-biotina. Nat Commun (2022) 13:7791. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35388-x>
101. Pico S, Parras A, Santos-Galindo M, Pose-Utrilla J, Castro M, Fraga E, Hernandez IH, Elorza A, Anta H, Wang N, et al. A alteração do CPEB e a poliadenilação aberrante do transcriptoma levam a uma deficiência tratável de SLC19A3 na doença de Huntington. Ciência Transl Med (2021) 13:eabe7104. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe7104>
102. Estudo sobre o uso de tiamina e biotina para pacientes com doença de Huntington. Eur Clin Trials Inf Netw <https://clinicaltrials.eu/trial/study-on-the-use-of-thiamine-and-biotin-for-patients-with-huntingtons-disease/> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
- [PubMed]
103. Laforenza U, Patrini C, Poloni M, Mazzarello P, Ceroni M, Gajdusek DC, Garruto RM. Atividades da tiamina mono e pirofosfatase do homogeneizado cerebral de pacientes guameses com esclerose lateral amiotrófica e parkinsonismo-demência. Revista Brasileira de Neurologia (1992) 109:156–161. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(92\)90162-e](https://doi.org/10.1016/0022-510x(92)90162-e)
104. Poloni M, Patrini C, Rocchelli B, Rindi G. Monofosfato de tiamina no LCR de pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Arch Neurol (1982) 39:507-509. <https://doi.org/10.1001/archneur.1982.00510200049009>
105. Jesse S, Thal DR, Ludolph AC. Deficiência de tiamina na esclerose lateral amiotrófica. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2015) 86:1166-1168. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309435>

106. Mann RH. Metabolismo de tiamina prejudicado na esclerose lateral amiotrófica e seu tratamento potencial com benfotiamina: um relato de caso e uma revisão da literatura. *Cureus* 15:e40511. <https://doi.org/10.7759/cureus.40511>
107. Probert F, Gorlova A, Deikin A, Bettendorff L, Veniaminova E, Nedorubov A, Chaprov KD, Ivanova TA, Anthony DC, Strekalova T. Em camundongos FUS[1–359] - tg, a O,S-dibenzoil tiamina reduz a atrofia muscular, diminui a glicogênio sintase quinase 3 beta e normaliza o metaboloma. *Biomed Pharmacother* (2022) 156:113986. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113986>
108. Trabalhos de pesquisa de Antonio Costantini | American University of Rome e outros lugares. ResearchGate <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Antonio-Costantini-2004482521> [Acessado em 20 de fevereiro de 2025] [Artigo gratuito do PMC] [PubMed]
109. Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. Tiamina em altas doses melhora os sintomas da fibromialgia. *Caso BMJ Rep* (2013) 2013:bcr2013009019. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009019>
110. Eisinger J, Ayavou T. Estimulação da transcetolase na fibromialgia. *J Am Coll Nutr* (1990) 9:56-57. <https://doi.org/10.1080/07315724.1990.10720350>
111. Eisinger J, Plantamura A, Ayavou T. Anormalidades da glicólise na fibromialgia. *J Am Coll Nutr* (1994) 13:144-148. <https://doi.org/10.1080/07315724.1994.10718387>
112. Eisinger J. Anormalidades metabólicas na fibromialgia. *Clin Bull Myofascial Ther* (1998) 3:3-21. https://doi.org/10.1300/J425v03n01_02
113. Anormalidades da vitamina B1 em pessoas com fibromialgia, síndrome da dor miofascial e alcoolismo crônico. ResearchGate https://www.researchgate.net/publication/297350573_Vitamin_B1_abnormalities_in_persons_with_fibromyalgia_myofascial_pain_syndrome_and_chronic_alcoholism [Acessado em 20 de fevereiro de 2025]
114. Mkrtchyan GV, Üçal M, Müllebner A, Dumitrescu S, Kames M, Moldzio R, Molcanyi M, Schaefer S, Weidinger A, Schaefer U, et al. A tiamina preserva a função mitocondrial em um modelo de rato com lesão cerebral traumática, prevenindo a inativação do complexo 2-oxoglutarato desidrogenase. *Português Biochem Biophys Acta Bioenerg* (2018) 1859:925–931. [Português https://doi.org/10.1016/j.bio.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.bio.2018.05.005)
115. Boyko A, Ksenofontov A, Ryabov S, Baratova L, Graf A, Bunik V. Influência tardia da lesão da medula espinhal nos aminoácidos do metabolismo do NO• no córtex cerebral do rato é atenuada pela tiamina. *Front Med* (2018) 4: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00249>
116. Voloboueva LA, Lee SW, Emery JF, Palmer TD, Giffard RG. Proteção mitocondrial atenua comprometimento da neurogênese induzido por inflamação in vitro e in vivo. *J Neurosci* (2010) 30:12242-12251. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1752-10.2010>
117. Yamada Y, Kusakari Y, Akaoka M, Watanabe M, Tanihata J, Nishioka N, Bochimoto H, Akaike T, Tachibana T, Minamisawa S. O tratamento com tiamina preserva a função cardíaca contra lesão por isquemia por meio da manutenção do tamanho mitocondrial e dos níveis de ATP. *J Appl Physiol* (2021) 130:26-35. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00578.2020>
118. Ikeda K, Liu X, Kida K, Marutani E, Hirai S, Sakaguchi M, Andersen LW, Bagchi A, Cocchi MN, Berg KM, et al. Tiamina como um agente neuroprotetor após parada cardíaca. *Ressuscitação* (2016) 105:138-144. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.04.024>
119. Sheline CT, Choi EH, Kim-Han JS, Dugan LL, Choi DW. Cofatores de enzimas mitocondriais atenuam a morte induzida por cobre in vitro e in vivo. *Ann Neurol* (2002) 52:195-204. <https://doi.org/10.1002/ana.10276>
120. Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M, Kitaura Y. A tiamina atenua a hipertensão e as anormalidades

- metabólicas em SHR com defeito em CD36: Desacoplamento da oxidação da glicose da entrada celular acompanhado de aumento da O-GlcNAcilação da proteína na deficiência de CD36. *Mol Cell Biochem* (2007) 299:23-35. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-9032-3>
121. Nozaki S, Mizuma H, Tanaka M, Jin G, Tahara T, Mizuno K, Yamato M, Okuyama K, Eguchi A, Akimoto K, et al. Tiamina tetrahidrofurfuril dissulfeto melhora o metabolismo energético e o desempenho físico durante a carga de fadiga física em ratos. *Nutr Res* (2009) 29:867-872. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.10.007>
122. Turan MI, Siltelioglu Turan I, Mammadov R, Altinkaynak K, Kisaoglu A. O efeito da tiamina e do pirofosfato de tiamina no dano oxidativo do fígado induzido em ratos com cisplatina. *BioMed Res Int* (2013) 2013:783809. <https://doi.org/10.1155/2013/783809>
123. Yapca OE, Turan MI, Cetin N, Borekci B, Gul MA. Uso de pirofosfato de tiamina para prevenir o desenvolvimento de infertilidade em ratos submetidos à ovariectomia unilateral e com isquemia-reperfusão induzida no ovário contralateral. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2013) 170:521-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.027>
124. Konopacka M, Rogoliński J. A tiamina previne a indução de raios X de alterações genéticas em linfócitos humanos in vitro. *Acta Biochim Pol* (2004) 51:839-843.
125. Gorlova A, Pavlov D, Anthony DC, Ponomarev ED, Sambon M, Proshin A, Shafarevich I, Babaevskaya D, Lesch KP, Bettendorff L, et al. Tiamina e benfotiamina neutralizam a agressão induzida por ultrassom, normalizam a expressão do receptor AMPA e marcadores de plasticidade e reduzem o estresse oxidativo em camundongos. *Neurofarmacologia* (2019) 156:107543. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.025>
126. Nourian K, Shahsavani D, Baghshani H. Efeitos da exposição ao chumbo (Pb) em alguns índices bioquímicos do sangue em *Cyprinus carpio*: potenciais efeitos de alívio da tiamina. *Comp Clin Pathol* (2019) 28:189-194. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2814-2>
127. Shin BH, Choi SH, Cho EY, Shin MJ, Hwang KC, Cho HK, Chung JH, Jang Y. Tiamina atenua a morte celular induzida por hipóxia em cardiomiócitos de ratos neonatais cultivados. *Mol Cells* (2004) 18:133-140.