

TIAMINA, A CENTELHA ESQUECIDA DA BIOENERGÉTICA: DO NOBEL DE 1929 À EPIDEMIA SILENCIOSA DE FADIGA CRÔNICA

THIAMINE, THE FORGOTTEN SPARK OF BIOENERGETICS: FROM THE 1929 NOBEL PRIZE TO THE SILENT EPIDEMIC OF CHRONIC FATIGUE

LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO^{1*}, LUIS ROBERTO MESQUITA²

1. Médico, Cardiologista e Nutrólogo, Professor e Coordenador de Curso de Pós-graduação lato sensu da Uningá – Centro Universitário Ingá; Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ; Fellow of the American College of Cardiology (FACC). ORCID: 0009-0002-0995-5666;
2. Mesquita LR. Administrador de Empresas (FAAP); Pesquisador independente em Ciências da Saúde; Professor convidado em programas de pós-graduação. ORCID 0009-0002-6654-4273

* Rua José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, Brasil. CEP: 01.423-000. sintoniagrupo@uol.com.br

Recebido em 02/07/2026. Aceito para publicação em 20/08/2026

RESUMO

Da síntese de Williams à hipótese do beribéri subclínico: bases moleculares para uma nova compreensão da deficiência de vitamina B1 na clínica contemporânea.

Contexto: A tiamina (vitamina B1) ocupa posição singular na bioquímica da produção de energia celular. Na forma de pirofosfato de tiamina (TPP), atua como cofator obrigatório de quatro enzimas decisivas do metabolismo oxidativo. A despeito disso, a deficiência subclínica de tiamina permanece subdiagnosticada na prática clínica contemporânea, frequentemente mascarada sob rótulos como fadiga crônica, disautonomia e polineuropatia idiopática. **Objetivo:** Sintetizar criticamente as evidências históricas, bioquímicas e clínicas que fundamentam a centralidade da tiamina na bioenergética humana. O foco recai sobre as consequências sistêmicas de sua deficiência, do beribéri clássico às formas subclínicas modernas. **Métodos:** Conduziu-se revisão narrativa crítica fundamentada em 81 referências rigorosamente selecionadas, integrando história da medicina, bioquímica molecular, fisiologia mitocondrial, neurologia, cardiologia, endocrinologia e medicina veterinária comparada. **Resultados:** A deficiência de tiamina apresenta cinco faces clínicas documentadas: beribéri seco, beribéri úmido, variante shoshin, beribéri infantil e encefalopatia de Wernicke. Fatores contemporâneos ampliam o risco de depleção: carboidratos refinados, álcool, metformina, diuréticos de alça, inibidores da bomba de prótons e contaminantes como o arsênico. A medicina veterinária consolidou, décadas antes da medicina humana, protocolos de prevenção da deficiência em espécies piscívoras e granívoras. Ensaios preliminares documentam benefícios de doses farmacológicas de tiamina e derivados lipossolúveis na fadiga crônica e em outras condições. **Conclusões:** A evidência acumulada indica que a tiamina, longe de constituir detalhe nutricional obsoleto, permanece como determinante crítico da função bioenergética. A reintrodução sistemática da avaliação do status de tiamina nos algoritmos diagnósticos é justificável, e ensaios clínicos randomizados com doses farmacológicas adequadas configuram prioridade investigativa.

PALAVRAS-CHAVE: tiamina; vitamina B1; beribéri; pirofosfato de tiamina; ciclo de Krebs; bioenergética mitocondrial; encefalopatia de Wernicke; benfotiamina.

ABSTRACT

From Williams's synthesis to the subclinical beriberi hypothesis: molecular foundations for a new understanding of vitamin B1 deficiency in contemporary clinical practice.

Background: Thiamine (vitamin B1) holds a singular position in the biochemistry of cellular energy production. As thiamine pyrophosphate (TPP), it acts as an obligatory cofactor for four decisive enzymes of oxidative metabolism. Nevertheless, subclinical thiamine deficiency remains underdiagnosed in contemporary clinical practice, frequently masquerading as chronic fatigue, dysautonomia, and idiopathic polyneuropathy. **Objective:** To critically synthesize the historical, biochemical, and clinical evidence underpinning the centrality of thiamine in human bioenergetics. The analysis focuses on the systemic consequences of its deficiency, from classical beriberi to modern subclinical forms. **Methods:** A critical narrative review based on 81 rigorously selected references was conducted, integrating the history of medicine, molecular biochemistry, mitochondrial physiology, neurology, cardiology, endocrinology, and comparative veterinary medicine. **Results:** Thiamine deficiency manifests as five documented clinical forms: dry beriberi, wet beriberi, the shoshin variant, infantile beriberi, and Wernicke encephalopathy. Contemporary factors amplify the risk of depletion: refined carbohydrates, alcohol, metformin, loop diuretics, proton pump inhibitors, and contaminants such as arsenic. Veterinary medicine consolidated, decades before human medicine, prevention protocols for deficiency in piscivorous and granivorous species. Preliminary clinical trials document benefits of pharmacological doses of thiamine and its lipid-soluble derivatives in chronic fatigue, inflammatory bowel disease, fibromyalgia, multiple sclerosis, and Alzheimer's disease. **Conclusions:** The accumulated evidence indicates that thiamine, far from being an obsolete nutritional detail, remains a critical determinant of bioenergetic function. The systematic reintroduction of thiamine status assessment into diagnostic algorithms is warranted, and randomized clinical trials with adequate pharmacological doses constitute an investigative priority.

KEYWORDS: thiamine; vitamin B1; beriberi; thiamine pyrophosphate; Krebs cycle; mitochondrial bioenergetics; Wernicke encephalopathy; benfotiamine.

1. INTRODUÇÃO

HIGHLIGHTS

- A tiamina, na forma de pirofosfato de tiamina

(TPP), é cofator obrigatório de quatro enzimas decisivas: piruvato desidrogenase, alfa-cetoglutarato desidrogenase, desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada e transcetolase.

- A deficiência de tiamina apresenta cinco faces clínicas: beribéri seco, beribéri úmido, variante shoshin, beribéri infantil e encefalopatia de Wernicke. Esta última foi diagnosticada em vida em apenas cerca de 20% dos casos num estudo de necropsias.

- Fatores contemporâneos de depleção incluem carboidratos refinados, álcool, metformina, diuréticos de alça, inibidores da bomba de prótons e arsênico dietético.

- A medicina veterinária aprendeu, antes da medicina humana, a prevenir a deficiência: nenhuma espécie piscívora em cativeiro sobrevive sem suplementação de tiamina.

- Ensaios clínicos preliminares documentam benefício de altas doses de tiamina e derivados lipossolúveis na fadiga crônica, na doença inflamatória intestinal, na esclerose múltipla e na doença de Alzheimer.

- Propõe-se a reintrodução sistemática da avaliação do status de tiamina nos algoritmos diagnósticos da fadiga crônica, da disautonomia e da polineuropatia idiopática.

A tiamina ocupa um lugar singular na história da medicina e da bioquímica modernas^{30,31}. Foi a primeira vitamina isolada em forma cristalina pura e a primeira cuja ausência se ligou a uma doença humana epidêmica. Paradoxalmente, pouco mais de um século depois desses marcos, a medicina contemporânea ainda a trata, em larga medida, como um detalhe esquecido na gaveta dos micronutrientes^{9,10}.

O paradoxo é tanto mais notável quanto a função molecular da vitamina é conhecida com precisão cristalina. Na forma de pirofosfato de tiamina (TPP), ela é cofator obrigatório do complexo piruvato desidrogenase, a porta de entrada do ciclo de Krebs⁸. Sem tiamina, o piruvato não ingressa no ciclo, a cadeia respiratória perde seu suprimento de elétrons e a síntese de ATP colapsa. Nenhuma célula vive sem energia, e nenhuma energia se acende sem tiamina.

NOTA HISTÓRICA: do Beribéri Epidêmico ao Prêmio Nobel

A história da tiamina começa com um enigma. Na Índia britânica, entre 1798 e 1942, o beribéri desafiou gerações de médicos coloniais⁵⁴. Durante mais de um século, a doença foi atribuída ao clima, ao ar impuro e ao contágio: a tudo, menos à comida⁵⁴. E, no entanto, a resposta estava no prato. Desde os anos 1870, a moagem mecânica do arroz arrancava do grão a película onde reside a vitamina⁵⁴.

Na ilha de Java, então colônia holandesa, o médico Christiaan Eijkman fez a demonstração decisiva no fim do século XIX³⁰. Observou que galinhas alimentadas com arroz polido desenvolviam paralisia idêntica ao beribéri humano e que o mal cedia quando o arroz voltava a ser integral³⁰. O beribéri deixava de ser

mistério e passava a ser dieta.

Em 1912, Frederick G. Hopkins publicou seu estudo clássico sobre os fatores acessórios da dieta³⁰. Ratos jovens aparentemente saudáveis simplesmente não cresciam quando alimentados apenas com nutrientes purificados. Faltava algo invisível, mas vital. No mesmo período, o bioquímico de origem polonesa Casimir Funk obteve, a partir do farelo de arroz, um concentrado do fator cuja ausência causava o beribéri³⁰. Batizou-o de "vitamine", contração de amina vital, e cunhou, sem saber, o nome de toda uma classe de micronutrientes essenciais.

A evidência avançava mais depressa do que a doutrina. Em 1921, quase meio século após os primeiros surtos ligados aos grãos polidos, parte da medicina colonial ainda culpava toxinas do arroz estragado, fungos ou agentes infecciosos⁵⁴. A carência alimentar, ideia mais simples e mais barata, custava a ser aceita⁵⁴.

O isolamento da tiamina em forma cristalina pura veio em 1926, pelas mãos dos holandeses Barend Jansen e Willem Donath, na mesma ilha de Java³⁰. Três anos depois, o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina coroou dois pioneiros. Christiaan Eijkman foi laureado pela descoberta da vitamina antineurítica, a que defende os nervos da inflamação que caracteriza o beribéri. Frederick Hopkins recebeu a outra metade pela descoberta das vitaminas estimulantes do crescimento³⁰. Fora ele quem cunhara, anos antes, a expressão "fatores acessórios da dieta". Em 1936, Robert R. Williams e Joseph K. Cline publicaram a primeira síntese total da molécula³⁰.

A história de Williams não terminou no tubo de ensaio. Décadas antes, ainda jovem químico em Manila, testemunhara o beribéri ceder ao extrato de farelo de arroz⁵⁵. Nas Filipinas, o beribéri era então a segunda causa de morte do país, atrás apenas da tuberculose⁵⁵. Dois em cada três mortos eram bebês até os cinco meses de vida⁵⁵. Na década de 1940, Williams voltou ao arquipélago com a arma que ele mesmo forjara: o arroz enriquecido com a tiamina sintética. Sob a supervisão de campo do médico filipino Juan Salcedo, o Experimento de Bataan provou, numa província inteira, que a deficiência podia ser derrotada em escala⁵⁵. No primeiro ano, a mortalidade por beribéri caiu 67% na zona experimental, enquanto subia na zona de controle. Desde abril de 1950, nenhuma morte mais foi registrada⁵⁵.

Em 1953, o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina distinguiu Hans Krebs e Fritz Lipmann, pelo ciclo do ácido cítrico e pela coenzima A³¹. O detalhe decisivo, raramente enfatizado nos textos didáticos, é que essas duas rotas só funcionam graças ao pirofosfato de tiamina³¹. O balanço de Arnold é contundente: a crônica do beribéri não narra uma conquista, mas um problema que a medicina perdeu de vista, em vez de resolver⁵⁴.

Este artigo apresenta uma revisão narrativa crítica do papel da tiamina na fisiologia e na patologia humanas. O texto percorre a trajetória histórica, as bases moleculares e a bioenergética mitocondrial da vitamina. Aborda ainda o espectro clínico da deficiência, as fontes

dietéticas, os fatores contemporâneos de depleção e o beribéri subclínico. As lições da medicina veterinária, as formas farmacêuticas e as evidências terapêuticas precedem a análise das limitações e a conclusão integrativa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa crítica da literatura, desenvolvida com o objetivo de analisar e integrar evidências relacionadas ao papel da tiamina na bioenergética celular, no metabolismo oxidativo e nos mecanismos fisiopatológicos associados à deficiência de vitamina B1, às manifestações neurológicas e cardiovasculares, à fadiga, à disautonomia e às doenças crônico-degenerativas.

As hipóteses discutidas foram analisadas criticamente à luz da literatura científica disponível, não representando necessariamente consenso das diretrizes clínicas vigentes, mas sim uma proposta de interpretação integrativa para estimular o debate científico e a formulação de novas hipóteses.

A estratégia de busca contemplou publicações indexadas nas bases de dados PubMed/ MEDLINE, *Scopus*, *Web of Science* e *Google Scholar*, além de obras clássicas de referência em História da Medicina, Bioquímica, Fisiologia, Neurologia, Cardiologia, Endocrinologia, Nutrição e Medicina Veterinária. Foram utilizadas, isoladamente e em combinação, palavras-chave relacionadas à tiamina e aos principais eixos temáticos da revisão, incluindo: “*thiamine*”, “*vitamin B1*”, “*thiamine pyrophosphate*”, “*TPP*”, “*thiamine deficiency*”, “*beriberi*”, “*Wernicke encephalopathy*”, “*mitochondrial bioenergetics*”, “*Krebs cycle*”, “*oxidative metabolism*”, “*chronic fatigue*”, “*dysautonomia*”, “*benfotiamine*”, “*sulbutiamine*”, “*TTFD*”, “*thiaminase*” e “*arsenic*”.

Foram priorizados artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos experimentais, estudos observacionais, ensaios clínicos, diretrizes e publicações de reconhecida relevância científica relacionadas ao metabolismo da tiamina, à sua função como cofator enzimático, à bioenergética mitocondrial e às manifestações clínicas de sua deficiência. Também foram incluídos trabalhos clássicos considerados fundamentais para a compreensão histórica da descoberta da tiamina, do beribéri e do desenvolvimento das estratégias de prevenção e tratamento da deficiência.

A seleção das referências ocorreu por análise de relevância científica, consistência metodológica, impacto na área e contribuição para a construção do modelo fisiopatológico discutido. Foram excluídos estudos com descrição metodológica insuficiente, publicações duplicadas e trabalhos cujo conteúdo não apresentasse relação direta com os objetivos da revisão.

Ao todo, foram analisadas 81 referências bibliográficas, abrangendo os campos da história da medicina, bioquímica molecular, metabolismo energético, fisiologia mitocondrial, neurologia, cardiologia, endocrinologia, nutrição clínica e medicina veterinária comparada.

Por se tratar de uma revisão narrativa crítica, não foi realizada meta-análise quantitativa nem avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos. A interpretação das evidências foi conduzida de forma integrativa, buscando identificar convergências, divergências e lacunas do conhecimento científico relacionadas ao papel da tiamina na bioenergética humana e às hipóteses contemporâneas acerca da deficiência subclínica de vitamina B1.

A organização temática do manuscrito foi estruturada a partir dos principais eixos conceituais identificados na literatura, incluindo a função do pirofosfato de tiamina como cofator enzimático, sua participação no ciclo de Krebs e na via das pentoses-fosfato, a bioenergética mitocondrial, as manifestações clínicas do beribéri, os fatores contemporâneos associados à depleção da vitamina, a hipótese do beribéri subclínico, as evidências provenientes da medicina veterinária e as aplicações clínicas das diferentes formas farmacêuticas da tiamina.

Por se tratar de revisão narrativa crítica baseada exclusivamente em literatura publicada e indexada, este estudo não envolveu coleta de dados primários em sujeitos humanos ou animais, dispensando submissão a Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme prevê a Resolução CNS 510/2016 (Art. 1º, parágrafo único, inciso V), em consonância com os princípios estabelecidos pela Resolução CNS 466/2012 e pela Declaração de Helsinque em sua versão revisada.

Contribuições dos autores

Lair Geraldo Theodoro Ribeiro (LGTR) concebeu o escopo, articulou a tese clínica e a estrutura argumentativa, supervisionou criticamente o conteúdo bioquímico e assina como autor sênior (*Conceptualization, Methodology, Validation, Writing – review & editing, Supervision*).

Luis Roberto Mesquita (LRM) realizou a curadoria bibliográfica, integrou as fontes no modelo de biologia de sistemas e redigiu a versão inicial do manuscrito (*Investigation, Data curation, Visualization, Writing – original draft*). Ambos os autores revisaram e aprovaram a versão final, assumindo responsabilidade integral pelo conteúdo apresentado, em conformidade com os quatro critérios de autoria do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e com a *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)* da NISO.

Uso de inteligência artificial

Os autores declaram ter utilizado ferramentas de inteligência artificial generativa como auxílio na organização estrutural do texto, na padronização gramatical e na formatação bibliográfica. Nenhum dado clínico, referência, citação ou inferência científica foi gerado por IA sem validação direta contra a fonte primária indexada. A responsabilidade integral pelo conteúdo final permanece com os autores, uma vez que não atendem aos critérios canônicos de autoria. Todo conteúdo gerado ou sugerido por IA foi criticamente

avaliado e validado pelos autores antes de sua incorporação ao manuscrito.

3. REVISÃO DE LITERATURA

BASES MOLECULARES: UMA MOLÉCULA, QUATRO ENZIMAS DECISIVAS

O pirofosfato de tiamina e a arquitetura catalítica

A tiamina é a chave que liga o motor celular. Sem ela, o piruvato não entra no ciclo de Krebs, e o ciclo não gira⁸. Sem o ciclo, não há NADH nem FADH₂ suficientes; sem esses carregadores de elétrons, a cadeia transportadora não se move^{4,8}. Sem a cadeia em movimento, não há ATP, nem vida celular sustentável^{4,8}.

Dentro da célula, a B1 é convertida em pirofosfato de tiamina, cofator conhecido pela sigla TPP, do inglês thiamine pyrophosphate^{8,77}. Esse cofator é absolutamente obrigatório em quatro enzimas decisivas: o complexo piruvato desidrogenase, a alfa-cetoglutarato desidrogenase, o complexo desidrogenase de cetoácidos de cadeia ramificada e a transcetolase^{8,35,77}.

Nas três primeiras, a tiamina não atua sozinha. Divide o trabalho com o ácido alfa-lipóico e com a riboflavina, na forma de FAD, numa linha de montagem molecular^{8,35,77}. A B1 abre a porta, o ácido alfa-lipóico carrega a carga e a riboflavina a transfere ao NAD^{8,35,77}. O NADH que nasce desse arranjo é o mesmo que desce pela cadeia transportadora. Se a primeira enzima falha, o piruvato se acumula e o organismo mergulha em acidose láctica^{4,39}. Se falha a segunda, o ciclo perde o passo por dentro; se falha a terceira, os aminoácidos de cadeia ramificada deixam de alimentá-lo.

A quarta enzima, a transcetolase, guarda a fase não oxidativa da via das pentoses^{8,25,35,47}. É ela quem entrega a ribose-5-fosfato, o açúcar da espinha dorsal do DNA e do RNA. O NADPH, escudo antioxidante da célula, nasce na fase oxidativa da mesma via; são os açúcares ali produzidos que descem para a fase não oxidativa, onde a transcetolase os rearranja^{8,25,47}.

Ativação celular e o papel do magnésio

Registro relevante para a prática clínica: o cloridrato e o mononitrato de tiamina, as formas mais comuns nas farmácias, chegam ao organismo como tiamina livre. Dentro da célula, a vitamina precisa receber dois fosfatos para que nasça o TPP, a forma ativa⁸. Oferecer o TPP pronto não resolve: o intestino o desmonta antes de absorvê-lo, e a célula o reconstrói internamente⁸. Há ainda um cúmplice silencioso nessa ativação: o magnésio. Sem ele, a enzima que transforma a vitamina em TPP não trabalha, de modo que a carência de um mineral pode simular, ou agravar, a falta do outro⁸.

O coro que faz o ciclo funcionar

A tiamina não trabalha sozinha no ciclo de Krebs^{8,81}. Quatro vitaminas do complexo B são diretamente necessárias para que o ciclo gire^{4,8,81}. São elas a própria B1, a B2 (riboflavina, precursora do FAD), a B3 (niacina, precursora do NAD) e a B5 (ácido pantotênico,

precursora da coenzima A)^{4,8,81}.

Três outras atuam de forma indireta, mas igualmente relevante. A B6 (piridoxina) participa do metabolismo dos aminoácidos que alimentam o ciclo^{4,81}. A B7 (biotina) é cofator das carboxilases que o reabastecem de intermediários⁴⁸. E a B12 (cobalamina) é indispensável à via que converte certos aminoácidos e ácidos graxos de cadeia ímpar em succinil-CoA, um dos intermediários do ciclo⁴⁹.

Os minerais completam a orquestra. Magnésio e manganês ativam enzimas-chave⁸¹. Ferro e enxofre, combinados em estruturas chamadas grupamentos ferro-enxofre, fazem girar duas engrenagens centrais do ciclo^{4,50}. São elas a aconitase, que prepara o citrato para a quebra, e a succinato desidrogenase, que atua no ciclo e na cadeia transportadora^{4,50}.

A BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL: A USINA E SUAS TURBINAS

A mitocôndria pode ser compreendida como uma usina hidrelétrica microscópica, na qual o ciclo de Krebs é a nascente que alimenta todo o sistema². A cada volta, o ciclo produz três moléculas de NADH e uma de FADH₂, carregadas de elétrons de alta energia. Esses elétrons descem pela cadeia transportadora, formada por quatro grandes complexos proteicos. Ao longo da descida, os complexos I, III e IV bombeiam prótons para o espaço intermembranar². Forma-se ali o verdadeiro reservatório energético: um gradiente de prótons acumulados contra a membrana².

Há um único caminho de retorno: a ATP sintase, o complexo V². Quando os prótons retornam por ela, a enzima gira como uma turbina molecular. A cada passo de 120 graus, nasce um ATP; uma rotação completa produz três². Experimentos com técnicas de alta resolução mediram essa rotação atingindo dezenas a centenas de voltas por segundo na F1-ATPase isolada^{2,61,63}.

O balanço é revelador. Cada volta do ciclo de Krebs gera o equivalente a um ATP direto. Os NADH e FADH₂ dessa mesma volta rendem cerca de nove ATP adicionais ao atravessar a cadeia. É por isso que a cadeia respiratória responde pela maior parte da energia celular. Em tecidos de alta demanda, como coração, cérebro e músculo, as cristas mitocondriais abrigam milhares desses complexos operando em paralelo².

Para dimensionar essa engrenagem, três números bastam. Estima-se que o corpo humano adulto possua cerca de 37 trilhões de células ($3,7 \times 10^{13}$)¹. A escala mitocondrial é ainda mais vertiginosa: o organismo abriga algo na casa dos quatrilhões dessas usinas microscópicas¹. Concentram-se onde a fome de energia é maior, no coração, nos rins, no fígado e no cérebro¹. Cada uma abriga milhares de turbinas moleculares organizadas ao longo das cristas^{2,61}.

Quando a tiamina falta, a nascente seca. Sem elétrons descendo, as bombas param, o reservatório energético se esvazia, a turbina desacelera e o ATP despensa^{8,9}. E a medicina, ainda hoje, confunde esse apagão bioenergético com dezenas de outros

diagnósticos¹³.

O ESPECTRO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA: AS CINCO FACES DO BERIBÉRI

Beribéri é o nome histórico de uma doença nutricional que mata. A literatura clássica descreve quatro formas clínicas principais e uma variante⁷¹.

Beribéri seco

O beribéri seco atinge o sistema nervoso periférico^{5,36,71}: formigamento ascendente, perda de sensibilidade, fraqueza muscular e atrofia, com queda do pé e queda do punho. A origem é a privação energética dos nervos longos, que dependem da forma ativa da tiamina a cada centímetro do axônio⁷¹. Nos estágios avançados, o andar torna-se arrastado e os reflexos profundos, como o aquileu, no calcanhar, e o patelar, no joelho, deixam de responder ao martelo de reflexos⁷¹.

Beribéri úmido e a variante shoshin

O beribéri úmido atinge o coração e os vasos^{5,33,34}: taquicardia, palpitações, edema nas pernas, dispneia aos esforços e insuficiência cardíaca de alto débito. O nome vem da água: sem energia, os vasos dilatam, e o sangue extravasa para os tecidos⁷¹. O coração, privado de ATP, responde batendo mais rápido para bombear o mesmo volume^{33,34}. Nos casos avançados, de instalação subaguda, o edema torna-se maciço e o líquido invade cavidades, com derrame pleural, ascite e, por vezes, derrame pericárdico⁷⁶. A cena imita a descompensação cardíaca comum, e o mecanismo passa despercebido justamente por parecer familiar⁷¹.

Há, porém, uma face mais rápida e mais violenta: a variante shoshin, palavra japonesa que significa dano agudo ao coração²⁹. Aqui o quadro não se instala em meses, mas em horas. Sem tiamina, o piruvato não entra no ciclo de Krebs e é desviado para lactato, num ritmo que o organismo não consegue tamponar^{29,71}. Instala-se a acidose láctica grave, o coração desfalece e o paciente colapsa. Dabar e colaboradores descreveram pacientes críticos em choque refratário a vasopressores, revertido em minutos pela tiamina parenteral²⁹. Trata-se da única emergência cardíaca que se resolve com uma vitamina.

Beribéri infantil

O beribéri infantil acomete lactentes nos primeiros meses de vida, com pico entre um e três meses. As vítimas são filhos de mães com deficiência de tiamina, alimentados com leite materno pobre na vitamina^{5,69}. Recém-nascidos, inclusive prematuros, não escapam: bebês alimentados desde o nascimento com fórmula isenta de tiamina adoeceram nas primeiras semanas⁶⁷. O choro torna-se rouco até desaparecer: a afonia é o sinal clássico do beribéri infantil. O quadro pode evoluir com edema, cardiopatia fulminante e morte súbita⁵.

A face neurológica merece destaque. A deficiência grave no lactente pode se apresentar como encefalopatia aguda, com convulsões, alteração de consciência e distúrbios oculomotores^{67,68}. A ressonância magnética revela lesões características nos núcleos da base e no

tálamo⁶⁸. E quem sobrevive aos quadros graves não sai ileso: epilepsia, atraso motor e comprometimento cognitivo marcam o seguimento de longo prazo⁷⁰.

A parte mais insidiosa é a que fulmina sem ser reconhecida. No norte do Laos, onde não havia necropsias, pesquisadores entrevistaram famílias enlutadas sobre os sintomas que antecederam cada morte infantil. A técnica, validada pela Organização Mundial da Saúde, recebe o nome de autópsia verbal. O resultado foi revelador: quase 4% daquelas mortes, registradas sob outros rótulos, foram por beribéri⁵. O quadro agudo imita pneumonia, sepse e cardiopatia congênita, e a confusão diagnóstica é a regra, não a exceção⁶⁹. Revisões recentes alertam que a carência materna subclínica já se associa a prejuízos no neurodesenvolvimento, mesmo sem beribéri declarado⁶⁹.

Beribéri cerebral: a encefalopatia de Wernicke

Por fim, o beribéri cerebral, a encefalopatia de Wernicke⁶. A tríade clássica reúne confusão mental, ataxia e oftalmoplegia. O detalhe que deveria assombrar qualquer pronto-socorro: a tríade completa aparece em menos de um terço dos casos⁷². Num estudo de necropsias, apenas cerca de 20% dos pacientes haviam sido diagnosticados em vida⁷². Por isso os critérios operacionais atuais dispensam a tríade: bastam dois sinais entre quatro, a saber, alteração dietética, distúrbio oculomotor, ataxia e confusão⁷³. Sem tratamento, instala-se a síndrome de Korsakoff, com perda irreversível de memória⁶. Cinco faces, um mesmo mecanismo molecular, uma única vitamina em falta⁴.

FONTES DIETÉTICAS E O CUSTO METABÓLICO DO REFINAMENTO

A carne suína é, disparadamente, a fonte animal mais rica de tiamina entre os alimentos comuns; carnes bovinas e de aves também a fornecem em quantidade relevante¹³. Cereais integrais, como arroz integral, trigo integral e aveia, guardam a B1 no gérmen e nas camadas externas do grão¹³. Leguminosas como feijão, lentilha e grão-de-bico contribuem significativamente¹³. Entre as sementes, a de girassol é campeã, superando até a carne suína grama por grama¹³. As leveduras, como a de cerveja, estão entre as fontes naturais mais concentradas da vitamina¹³.

No arroz, a contabilidade é impiedosa. A riqueza reside no farelo e no gérmen, camadas que a moagem e o polimento removem quase por completo^{13,55}. A perda segue o grau de refinamento, grão a grão: o integral fornece cinco vezes mais tiamina que o branco polido⁵⁵. E o arroz refinado cobra duas vezes: traz pouquíssima B1 e ainda exige a vitamina para ser metabolizado^{8,13}.

Foi desse refinamento que nasceu a epidemia histórica de beribéri⁵. O açúcar é o caso extremo contemporâneo: caloria isolada, que exige tiamina para ser queimada, mas chega ao organismo sem nenhum dos cofatores necessários à própria queima⁷⁸. Quanto mais açúcar entra, mais tiamina é consumida, e a vitamina que

a cana-de-açúcar traz consigo é retirada pelo refinamento antes de chegar à mesa. A deficiência continua a se espalhar, subclínicamente, sempre que o refinado toma o lugar do integral^{4,78}.

FATORES CONTEMPORÂNEOS DE DEPLEÇÃO

A vida moderna consome B1 em ritmo maior do que a repõe⁴. Carboidratos refinados exigem mais B1 para serem metabolizados, e açúcar, refrigerantes e xarope de milho rico em frutose elevam ainda mais essa demanda⁴. Café e chá em excesso contêm polifenóis, como os taninos e o ácido clorogênico, que degradam quimicamente a tiamina e podem comprometer seu aproveitamento²⁷. Peixes crus podem conter tiaminases, enzimas que destroem a B1 antes que ela chegue ao sangue²⁶. A pasteurização e os cozimentos prolongados degradam a vitamina, que é termolábil⁴.

O álcool merece atenção destacada: reduz a absorção intestinal e lesa os transportadores específicos de tiamina^{19,20}. O vinho, pelo lugar que ocupa na mesa moderna, pede parágrafo próprio. Cada taça combina três esgotadores da vitamina numa só bebida. O álcool age pelos mecanismos acima descritos^{19,20}. Os sulfitos, usados como conservantes, partem a molécula ao meio⁴. Os taninos, polifenóis responsáveis pela adstringência do vinho tinto, degradam quimicamente a B1²⁷. Duas taças diárias, hábito considerado saudável em várias culturas, cobram tributo triplo à mesma vitamina.

O próprio diabetes drena a vitamina. Diabéticos dos tipos 1 e 2 apresentam tiamina plasmática cerca de 75% menor que os controles, por perda renal aumentada e redução dos transportadores específicos^{11,12,66}. E a metformina, o antidiabético mais prescrito do mundo, compete com a tiamina pelo mesmo transportador, o THTR-2²¹. Configura-se um paradoxo silencioso: o fármaco que trata o diabetes agrava a carência da vitamina que a própria doença já esgota.

A lista farmacológica prossegue. Os diuréticos de alça, dos quais a furosemida é o exemplo mais conhecido, aumentam a perda renal de tiamina²³. Os inibidores da bomba de prótons e os antiácidos crônicos podem comprometer a absorção ao reduzir a acidez gástrica^{4,22}.

Há ainda um agressor invisível: o arsênico, metal que o arroz acumula quando cresce em solo ou água contaminados, situação frequente em várias regiões produtoras^{56,58}. Ele não destrói a tiamina; faz pior. Bloqueia as mesmas enzimas que a B1 aciona e induz uma neuropatia que imita o próprio beribéri: a vitamina presente, as enzimas paradas⁵⁶. No Brasil, o arroz é a principal porta alimentar do metal⁵⁷. Na Europa, a preocupação é tal que a União Europeia fixou limites legais para o arsênico no grão, mais rígidos quando o arroz se destina às crianças⁵⁸. A doses alimentares habituais, o impacto sobre a tiamina segue em debate⁵⁷. A exposição crônica, porém, soma-se aos demais esgotadores⁵⁷. E o arroz, prato diário de bilhões de pessoas, coloca o problema em escala planetária⁵⁷.

Somam-se a esse cenário as doenças e cirurgias digestivas. Nas doenças inflamatórias intestinais, como

doença de Crohn e retocolite ulcerativa, a deficiência de tiamina é frequente, e a fadiga responde à reposição da vitamina^{7,17}. A cirurgia bariátrica exclui do trajeto digestivo o segmento onde a tiamina é absorvida, criando risco duradouro de deficiência²⁴. Os sulfitos, empregados como conservantes em frutas secas e em muitos alimentos industrializados, partem a molécula ao meio⁴. O estresse crônico eleva a demanda metabólica da vitamina^{4,9}. O envelhecimento reduz sua absorção intestinal e seu aproveitamento celular¹³. A polifarmácia dos idosos soma vários desses fatores ao mesmo tempo^{13,22}.

O BERIBÉRI SUBCLÍNICO: ESCONDIDO À VISTA DE TODOS

O beribéri clássico, aquele dos livros, tornou-se raro na prática ocidental. O beribéri subclínico, não: ele permanece, escondido à vista de todos^{4,13}.

A ligação entre tiamina e glicemia não é especulação; foi demonstrada em humanos. Em 1940, pesquisadores da Mayo Clinic retiraram quase toda a B1 da dieta de quatro mulheres saudáveis⁵⁹. Em poucas semanas, os testes de tolerância à glicose delas imitavam o padrão diabético, acompanhados de fadiga, inapetência e arritmias⁵⁹. Um miligrama de tiamina por quatro dias devolveu as curvas ao normal⁵⁹. Setenta anos depois, ensaios clínicos preliminares sugerem que a suplementação melhora a tolerância à glicose em indivíduos hiperglicêmicos⁶⁰. A evidência ainda é jovem, com amostras pequenas e resultados que pedem confirmação em ensaios de maior porte^{38,60}.

A literatura descreve uma epidemia silenciosa de deficiência marginal de tiamina, sobretudo entre diabéticos^{11,13}. A metformina compete com a vitamina pelo mesmo transportador^{12,21}, e a resistência à insulina aumenta a demanda bioenergética^{9,11}, fechando um círculo vicioso que se retroalimenta em silêncio. E então a medicina diagnostica fadiga crônica, polineuropatia idiopática, disautonomia, síndrome da taquicardia ortostática postural (POTS, do inglês Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome)¹⁴. Em muitos casos, o rótulo moderno esconde um beribéri subclínico travestido de outra doença^{4,14}.

O eixo tiamina, acetilcolina e nervo vago

A tiamina é indispensável à síntese de acetilcolina, o neurotransmissor dominante do sistema nervoso parassimpático³. A lógica é uma cascata: o complexo piruvato desidrogenase produz acetil-CoA, e é justamente a partir dele que as terminações nervosas colinérgicas sintetizam acetilcolina^{3,8}. Sem B1, menos acetil-CoA; menos acetil-CoA, menos acetilcolina; e o sistema parassimpático perde sua voz bioquímica³.

O nervo vago, principal nervo parassimpático, usa a acetilcolina como mensageiro. É por ele que o cérebro conversa, nas duas direções, com coração, intestino, pulmões e fígado¹⁴. A literatura recente cunhou um nome para esse território esquecido: o beribéri gastrointestinal⁵³. Quando a tiamina falta no trato digestivo, mesmo sem beribéri sistêmico, faltam energia

às células intestinais e acetilcolina ao nervo vago. O estômago esvazia devagar, a secreção de ácido clorídrico cai, os esfíncteres perdem o tônus e a barreira intestinal se fragiliza. Daí nascem o refluxo que não cede, a constipação que resiste, a gastroparesia sem causa aparente: sintomas que regredem quando a vitamina é repostada⁵³.

Sem tiamina, o nervo vago perde a voz, e o corpo perde o comando^{3,14}. Não por acaso, um estudo observacional com pacientes com POTS encontrou deficiência de tiamina associada ao quadro¹⁴.

Sintomas que a clínica raramente conecta

Os sintomas a seguir constam da literatura, mas raramente são lidos em conjunto na prática clínica^{4,13,14}.

- Fadiga inexplicada e intolerância progressiva ao esforço físico^{13,17,32}.
- Oscilações glicêmicas não justificadas pela dieta nem pela medicação^{11,12}.
- Perda de apetite paradoxal, com o paciente deixando de sentir fome mesmo precisando comer^{13,39}.
- Intolerância térmica, com mãos e pés persistentemente frios ou quentes^{13,14}.
- Taquicardia em repouso, palpitações frequentes e hipotensão postural^{14,29,33}.
- Dispneia aos esforços desproporcional ao nível de atividade realizado^{14,34}.
- Parestesias ascendentes, câibras musculares repetidas e alterações do equilíbrio^{4,6,36}.
- Névoa mental persistente, dificuldade de concentração e falhas de memória recente^{6,35}.
- Fraqueza muscular difusa, sobretudo em panturrilhas e coxas^{4,37}.
- Refluxo gastroesofágico crônico, constipação intestinal ou gastroparesia^{4,7,38,53}.
- Sudorese anômala, em ondas que surgem sem estímulo térmico claro^{14,38}.
- Ansiedade, irritabilidade e apatia simultâneas, sem causa externa aparente^{13,35}.
- Ataques de pânico recorrentes e insônia persistente, com sono não reparador^{13,39}.
- Náuseas crônicas e desconforto abdominal após refeições leves^{13,39}.
- Alterações visuais transitórias ou dificuldade de convergência ocular durante a leitura prolongada⁶.
- Suscetibilidade aumentada a infecções respiratórias e urinárias recorrentes^{4,38,45}.

O que a medicina diagnostica como disautonomia ou fadiga crônica pode, com frequência, esconder um beribéri subclínico sob outro rótulo^{4,14}.

LIÇÕES DA MEDICINA VETERINÁRIA

A medicina veterinária aprendeu, décadas antes da medicina humana, o preço da deficiência de tiamina. Nos anos 1970, biólogos suecos observaram fenômeno inquietante no Mar Báltico: fêmeas de salmão-do-atlântico desovavam normalmente, mas os alevinos, ao eclodir, nadavam em círculos, convulsionavam e morriam quase todos^{28,46}. A síndrome recebeu o nome de M74, em referência a 1974, ano da primeira grande

mortandade registrada²⁸. A intuição dos pesquisadores, entre eles Lennart Balk, era desarmante de tão simples: e se fosse apenas uma vitamina em falta? Era. Bastava injetar tiamina nas fêmeas reprodutoras, ou banhar os ovos em solução da vitamina, e os alevinos sobreviviam^{28,46}. A mesma síndrome foi confirmada em salmões-reais da Califórnia e nos Grandes Lagos norte-americanos^{28,46}. Modelos recentes estimam que, nos anos epidêmicos, a mortalidade por M74 ultrapassa 70% dos alevinos^{28,46}. Aves marinhas do hemisfério norte, como gaivotas e biguás, desenvolveram síndrome paralisante análoga²⁶. Hoje, zoológicos modernos suplementam tiamina em todos os piscívoros mantidos em cativeiro, como protocolo de rotina²⁶.

Na piscicultura, o problema tem duas faces. Quando a farinha de peixe não passa por tratamento térmico suficiente, a tiaminase permanece ativa e alcança os reprodutores^{46,74}. As fêmeas depositam ovos com baixo teor de tiamina, e a prole paga a conta^{46,74}. Seguem-se eclosão baixa, perda de equilíbrio, natação em espiral e mortalidade quase total nos primeiros dias^{46,74}. Nos peixes adultos, o mesmo defeito de dieta produz o beribéri clássico, com anorexia, erosão das nadadeiras e hiperpigmentação cutânea⁴⁶. Nas duas apresentações, a suplementação de tiamina na ração corrige o quadro e restabelece a produção^{74,75}.

Nos anos 1930, raposas de criadouros de peles em Minnesota, alimentadas com peixe cru, desenvolviam uma paralisia ascendente que dizimava os plantéis. A doença ficou conhecida como paralisia de Chastek, nome da fazenda onde o surto foi investigado. Em 1936, o quadro foi ligado à dieta; em 1942, desvendou-se o algoz: a tiaminase do peixe cru, enzima que destrói a vitamina B1 antes da absorção^{43,52}. A suplementação da vitamina salvou os animais e a indústria⁵².

Em ruminantes, a polioencefalomalácia mata cordeiros e bezerros em poucas horas: o animal anda em círculos, pressiona a cabeça contra superfícies rígidas e evolui para convulsões e morte sem tratamento^{40,41}. A etiologia reúne a acidose ruminal e o excesso de enxofre na dieta^{40,41}. No rúmen, o enxofre converte-se em sulfeto de hidrogênio, gás que lesa o córtex cerebral e paralisa as enzimas dependentes de tiamina, mesmo com a vitamina presente no sangue^{40,41}. Somam-se a ingestão de plantas ricas em tiaminases, como a samambaia *Pteridium aquilinum*, e o uso prolongado de amprólio^{40,41}. Esse anticoccidiano, parente químico da própria vitamina, imita a tiamina e bloqueia seu uso pelo organismo^{40,41}. Administrada a tempo, a tiamina intravenosa reverte o quadro antes que a necrose cerebral se consolide⁴⁰.

Em cães, a deficiência cursa com anorexia, perda de peso, ataxia proprioceptiva e tremores de intenção^{42,43}; nos estágios avançados, surgem bradicardia e cardiomiopatia dilatada^{42,44}. Em gatos, cuja exigência de tiamina é duas a quatro vezes maior que a dos cães, o quadro inicial é insidioso: anorexia completa, vômitos intermitentes e apatia profunda^{43,44}. Em aves domésticas, galinhas, perus e codornizes carentes exibem a postura de "olhar as estrelas", com retração

tônica do pescoço e paralisia progressiva dos membros⁴⁵. Em répteis piscívoros e em leões-marinhos, focas e golfinhos mantidos em cativeiro, a dieta de peixes congelados, nos quais a tiaminase permanece ativa, produz colapso metabólico às vezes fatal^{26,46,75}. Há ainda o bloqueio químico silencioso: micotoxinas como os tricotecenos podem comprometer a absorção intestinal de tiamina e inibir sua ativação intracelular⁴⁵.

A mensagem é direta. Peixes selvagens, raposas e aves morrem pela falta de uma única vitamina, e a medicina veterinária aprendeu a prevenir essas mortes. Permanece a pergunta: por que tanto silêncio sobre a mesma vitamina em milhões de pacientes crônicos?⁴

FORMAS FARMACÊUTICAS E EVIDÊNCIAS TERAPÊUTICAS

As três faces da B1 nas farmácias

O cloridrato de tiamina é hidrossolúvel, de baixo custo, e funciona bem no beribéri agudo e nas carências graves⁴. Em doses orais habituais, porém, sua passagem pela barreira hematoencefálica é limitada⁴. A benfotiamina é lipossolúvel e foi testada sobretudo na neuropatia diabética periférica^{15,16}. O ensaio randomizado BENDIP não alterou o escore sintomático primário, mas melhorou a dor neuropática, desfecho secundário, na dose maior¹⁶. Doze meses de suplementação, contudo, não melhoraram medidas objetivas de neuropatia no ensaio BOND, publicado em 2026⁶². Em modelos experimentais, a benfotiamina bloqueia três grandes vias do dano hiperglicêmico e reduz a formação de produtos finais de glicação avançada, os AGE^{12,15,62}. A sulbutiamina, também lipossolúvel, atravessa a barreira hematoencefálica e é empregada na fadiga psíquica e cognitiva, com sinais de melhora da atenção em estudos clínicos³².

No mercado brasileiro e português, o cloridrato de tiamina é encontrado sobretudo como comprimidos de 300 mg. A benfotiamina vem associada às vitaminas B6 e B12, em doses de 50 a 100 mg por comprimido. A sulbutiamina é vendida em comprimidos de 200 mg, sob prescrição médica. Nos Estados Unidos e em parte da Europa, dispõe-se ainda do TTFD, sigla do dissulfeto de tetra-hidrofurfuril-tiamina³². Trata-se de derivado lipossolúvel que atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade, vendido como suplemento em cápsulas de 50 a 100 mg³². As farmácias de manipulação preparam composições individualizadas com as três formas, em doses ajustadas à necessidade clínica de cada paciente.

As formas injetáveis pertencem ao ambiente hospitalar. Reações de hipersensibilidade à via intravenosa são raríssimas: num estudo de emergência norte-americano com quase mil administrações, apenas 1,1% cursaram com reações, quase todas leves e transitórias⁵¹. Casos isolados de anafilaxia, porém, foram descritos⁶⁵. Por isso, as diretrizes internacionais recomendam administração diluída, em infusão lenta, sob vigilância⁶⁴.

O que a clínica já sinaliza

Em ensaio randomizado, altas doses de tiamina reduziram a fadiga crônica em pacientes com doença inflamatória intestinal em remissão⁷, resultado já apontado por estudo piloto aberto do mesmo grupo¹⁷. Em relatos de casos, altas doses de tiamina se associaram à melhora da fadiga refratária na fibromialgia³². Na esclerose múltipla, estudo piloto com tiamina em altas doses⁷⁹ e estudo clínico com sulbutiamina⁸⁰ mostraram redução da fadiga, sobretudo em pacientes em tratamento imunomodulador. A evidência, ainda preliminar, pede ensaios controlados de maior porte. Na doença de Alzheimer, a benfotiamina em dose farmacológica atenuou o declínio cognitivo em estudo randomizado controlado¹⁸.

Há, ainda, o cenário agudo, onde a alta dose deixa de ser hipótese e torna-se conduta consagrada. Na encefalopatia de Wernicke, a tiamina em altas doses, por via parenteral e precoce, pode reverter o quadro, e a via oral não a substitui^{6,24}. Em pacientes críticos, a suplementação parenteral reverteu rapidamente os sinais de shoshin e a acidose láctica^{29,39}. Reunidos, esses resultados sugerem uma pergunta incômoda: e se o teto do benefício nunca tiver sido testado com as doses adequadas?

LIMITAÇÕES, CONTROVÉRSIAS E LACUNAS

A revisão aqui apresentada deve ser interpretada à luz das seguintes limitações, cujo reconhecimento explícito integra o próprio exercício do rigor científico:

- Predomínio de evidência preliminar nos desfechos clínicos: fora Wernicke e shoshin, cuja reposição parenteral é consagrada^{6,29,64}, os demais benefícios derivam de ensaios pequenos e relatos de casos^{7,17,18,32,79,80}. Ensaios randomizados de maior escala permanecem necessários.

- Resultados negativos relevantes: o ensaio BOND, com doze meses de benfotiamina na neuropatia diabética, não demonstrou melhora em medidas objetivas⁶², e o ensaio BENDIP não atingiu o desfecho primário¹⁶. Tais resultados advertem contra a extrapolação otimista de achados experimentais para a prática clínica.

- Ausência de biomarcadores de uso rotineiro: a mensuração da tiamina eritrocitária e da atividade da transcetolase, embora disponíveis em centros de referência, carecem de padronização universal. A falta de pontos de corte validados prospectivamente dificulta a confirmação laboratorial da deficiência subclínica.

- Natureza narrativa da revisão: embora criteriosa, esta revisão não segue protocolos sistemáticos formais (PRISMA, Cochrane). A seleção das 81 referências comporta, inevitavelmente, algum grau de viés editorial, mitigado pela amplitude disciplinar consultada, da bioquímica estrutural à medicina veterinária comparada. Reconhece-se, igualmente, a possibilidade de viés de publicação, que tende a sub-representar resultados negativos ou neutros.

- Lacunas populacionais específicas: dados sólidos sobre o status de tiamina são escassos em gestantes, idosos com multimorbidade e populações de baixa renda

fora do Sudeste Asiático^{5,69}. Nesses grupos, a deficiência subclínica pode ser particularmente prevalente^{5,69}.

4. CONCLUSÃO

Da descoberta laureada com o Nobel em 1929 à primeira síntese laboratorial, em 1936, a vitamina B1 atravessou o século sendo redescoberta a cada geração^{30,31}. O ciclo prossegue, agora nas altas doses, na benfotiamina, na sulbutiamina e no TTFD^{16,32,79,80}.

Nos zoológicos, à custa de experiência e perdas, os veterinários aprenderam o que a medicina humana ainda hesita em admitir: nenhuma espécie piscívora ou granívora sobrevive sem suplementação de tiamina^{26,28,40,45,46}. O aquário aprendeu antes do consultório. Ao longo do tempo, os rios perderam diversidade de peixes, e o mesmo empobrecimento atingiu a mesa humana^{4,26}. Os alimentos integrais foram empurrados para as margens dos supermercados, enquanto os ultraprocessados ocuparam o centro das gôndolas^{4,26}. Assim como a sobrepesca empobreceu a dieta dos salmões, o predomínio do industrializado empobreceu a nossa.

Reintroduzir a tiamina na prática clínica e na mesa cotidiana pode ser o passo mais simples e poderoso que a medicina moderna tem a oferecer^{4,32}. Não é uma vitamina esquecida por ser irrelevante: foi esquecida por ser barata, abundante e antiga, três virtudes que a ciência contemporânea aprendeu a subestimar. Talvez o próximo grande avanço da medicina não venha de uma molécula inédita, mas do retorno humilde a uma vitamina de noventa anos. Nenhuma célula vive sem energia, e nenhuma energia se acende sem tiamina.

5. FINANCIAMENTOS

Este estudo não recebeu financiamento de agências de fomento públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

6. REFERÊNCIAS

- [1]. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013; 40(6):463-471. <https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878>
- [2]. Yasuda R, Noji H, Kinoshita K Jr, et al. F1-ATPase is a highly efficient molecular motor that rotates with discrete 120° steps. *Cell.* 1998; 93(7):1117-1124. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81456-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81456-7)
- [3]. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012; 76(1):116-129. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>
- [4]. Marrs C, Lonsdale D. Hiding in plain sight: modern thiamine deficiency. *Cells.* 2021; 10(10):2595. <https://doi.org/10.3390/cells10102595>
- [5]. Barennes H, Sengkhayong K, Rene JP, Phimmasane M. Beriberi (thiamine deficiency) and high infant mortality in northern Laos. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(3):e0003581. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003581>
- [6]. Sechi G, Serra A. Wernicke encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6(5):442-455. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70104-7)
- [7]. Bager P, Hvas CL, Rud CL, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53(1):79-86. <https://doi.org/10.1111/apt.16166>
- [8]. Frank RAW, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(7-8):892-905. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6423-5>
- [9]. Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion.* 2014; 16:7-17. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.08.006>
- [10]. Naviaux RK. Perspective: cell danger response biology, the new science that connects environmental health with mitochondria and the rising tide of chronic illness. *Mitochondrion.* 2020; 51:40-45. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.12.005>
- [11]. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(6):684-690. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x>
- [12]. Abdullah KM, Qais FA, Ahmad I, Naseem I. Insight into the In Vitro Antiglycation and In Vivo Antidiabetic Effects of Thiamine: Implications of Vitamin B1 in Controlling Diabetes. *ACS Omega.* 2021; 6(19):12605-12614. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00631>
- [13]. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2021; 1498(1):9-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.14536>
- [14]. Blitshteyn S. Vitamin B1 deficiency in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurol Res.* 2017; 39(8):685-688. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1331895>
- [15]. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med.* 2003; 9(3):294-299. <https://doi.org/10.1038/nm834>
- [16]. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(10):600-605. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065351>

- [17]. Costantini A, Pala MI, Colangeli M, et al. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013; 19(8):704-708. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0840>
- [18]. Gibson GE, Luchsinger JA, Cirio R, et al. Benfotiamine and cognitive decline in Alzheimer's disease: results of a randomized placebo-controlled phase IIa clinical trial. *J Alzheimers Dis*. 2020; 78(3):989-1010. <https://doi.org/10.3233/JAD-200896>
- [19]. Hoyumpa AM Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33(12):2750-2761. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.12.2750>
- [20]. Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299(1):G23-G31. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2010>
- [21]. Liang X, Chien HC, Yee SW, et al. Metformin is a substrate and inhibitor of the human thiamine transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm*. 2015; 12(12):4301-4310. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501>
- [22]. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013; 4(3):125-133. <https://doi.org/10.1177/2042098613482484>
- [23]. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does long-term furosemide therapy cause thiamine deficiency in patients with heart failure? A focused review. *Am J Med*. 2016; 129(7):753.e7-11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.037>
- [24]. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018; 28(7):2060-2068. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3262-4>
- [25]. Schenk G, Duggleby RG, Nixon PF. Properties and functions of the thiamin diphosphate dependent enzyme transketolase. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998; 30(12):1297-1318. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(98\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(98)00095-8)
- [26]. Rowland FE, Richter CA, Tillitt DE, Walters DM. Evolutionary and ecological correlates of thiaminase in fishes. *Sci Rep*. 2023; 13:18147. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44654-x>
- [27]. Rungruangsak K, Tosukhowong P, Panijpan B, Vimokesant SL. Chemical interactions between thiamin and tannic acid. I. Kinetics, oxygen dependence and inhibition by ascorbic acid. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30(10):1680-1685. <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.10.1680>
- [28]. Vuorinen PJ, Rokka M, Nikonen S, et al. Model for estimating thiamine deficiency-related mortality of Atlantic salmon (*Salmo salar*) offspring and variation in the Baltic salmon M74 syndrome. *Mar Freshw Behav Physiol*. 2021; 54(3):97-131. <https://doi.org/10.1080/10236244.2021.1941942>
- [29]. Dabar G, Harmouche C, Habis B, et al. Shoshin beriberi in critically ill patients: case series. *Nutr J*. 2015; 14:51. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0039-7>
- [30]. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 3 (1912 to 1944). *J Nutr*. 2003; 133(10):3023-3032. <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3023>
- [31]. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 4 (1945 to 1985). *J Nutr*. 2003; 133(11):3331-3342. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3331>
- [32]. Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2013009019. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009019>. PMID: 23696141
- [33]. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, et al. Thiamine and cardiovascular disease: a literature review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(1):27-32. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.01.009>
- [34]. Lee HS, Lee SA, Shin HS, Choi HM, et al. A case of cardiac beriberi: a forgotten but memorable disease. *Korean Circ J*. 2013; 43(8):569-572. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.8.569>
- [35]. Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C. Neurological, psychiatric, and biochemical aspects of thiamine deficiency in children and adults. *Front Psychiatry*. 2019; 10:207. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00207>
- [36]. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20(5):1293-1306. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000455880.06675.5a>
- [37]. Koike H, Iijima M, Sugiura M, et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003; 54(1):19-29. <https://doi.org/10.1002/ana.10550>
- [38]. Ritorto G, Ussia S, Mollace R, Serra M, Tavernese A, Palma E, et al. The pivotal role of thiamine supplementation in counteracting cardiometabolic dysfunctions associated with thiamine deficiency. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(7):3090. <https://doi.org/10.3390/ijms26073090>
- [39]. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine deficiency: an important consideration in critically ill patients. *Am J Med Sci*. 2018; 356(4):382-390. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.015>
- [40]. Sant'Ana FJF, Lemos RAA, Nogueira APA, Togni M, Tessele B, Barros CSL. Polioencefalomalacia em ruminantes. *Pesq Vet Bras*. 2009; 29(9):681-694.

- <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000900001>
- [41]. Sant'Ana FJF, Nogueira APA, Souza RIC, Cardinal SG, Lemos RAA, Barros CSL. Polioencefalomalacia experimental induzida por amprólio em ovinos. *Pesq Vet Bras.* 2009; 29(9):747-752.
<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2009000900012>
- [42]. Garosi LS, Dennis R, Platt SR, Corletto F, de Lahunta A, Jakobs C. Thiamine deficiency in a dog: clinical, clinicopathologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(5):719-723.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02507.x>
- [43]. Markovich JE, Heinze CR, Freeman LM. Thiamine deficiency in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 243(5):649-656.
<https://doi.org/10.2460/javma.243.5.649>
- [44]. Kritikos G, Parr JM, Verbrugghe A. The role of thiamine and effects of deficiency in dogs and cats. *Vet Sci.* 2017; 4(4):59.
<https://doi.org/10.3390/vetsci4040059>
- [45]. Swayne DE, ed. *Diseases of poultry.* 14th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019.
<https://doi.org/10.1002/9781119371199>
- [46]. Roberts RJ, ed. *Fish pathology.* 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012.
<https://doi.org/10.1002/9781118222942>
- [47]. Stincone A, Prigione A, Cramer T, Wamelink MMC, Campbell K, Cheung E, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2015; 90(3):927-963.
<https://doi.org/10.1111/brv.12140>
- [48]. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochem J.* 2008; 413(3):369-387.
<https://doi.org/10.1042/BJ20080709>
- [49]. Takahashi-Iñiguez T, García-Hernández E, Arreguín-Espinosa R, Flores ME. Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012; 13(6):423-437.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1100329>
- [50]. Rouault TA. The indispensable role of mammalian iron-sulfur proteins in function and regulation of multiple diverse metabolic pathways. *Biometals.* 2019; 32(3):343-353.
<https://doi.org/10.1007/s10534-019-00191-7>
- [51]. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med.* 1989; 18(8):867-870.
[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(89\)80215-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(89)80215-X)
- [52]. Green RG, Carlson WE, Evans CA. The inactivation of vitamin B1 in diets containing whole fish. *J Nutr.* 1942; 23(2):165-174.
<https://doi.org/10.1093/jn/23.2.165>
- [53]. Overton E, Emelyanova A, Bunik VI. Thiamine, gastrointestinal beriberi and acetylcholine signaling. *Front Nutr.* 2025; 12:1541054.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1541054>
- [54]. Arnold D. British India and the "beriberi problem", 1798-1942. *Med Hist.* 2010; 54(3):295-314.
<https://doi.org/10.1017/S0025727300004622>
- [55]. Quiogue ES. The rice enrichment project in Bataan, Philippines. *Am J Public Health Nations Health.* 1952; 42(9):1086-1094.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.42.9.1086>
- [56]. Mochizuki H. Arsenic neurotoxicity in humans. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(14):3418.
<https://doi.org/10.3390/ijms20143418>
- [57]. Toledo MC, Lee JS, Batista BL, Olympio KPK, Nardocci AC. Exposure to inorganic arsenic in rice in Brazil: a human health risk assessment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(24):16460.
<https://doi.org/10.3390/ijerph192416460>
- [58]. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA J.* 2009; 7(10):1351.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>
- [59]. Williams RD, Mason HL, Wilder RM, Smith BF. Observations on induced thiamine (vitamin B1) deficiency in man. *Arch Intern Med (Chic).* 1940; 66(4):785-799.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1940.00190160002001>
- [60]. Alaei Shahmiri F, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. High-dose thiamine supplementation improves glucose tolerance in hyperglycemic individuals: a randomized, double-blind cross-over trial. *Eur J Nutr.* 2013; 52(7):1821-1824.
<https://doi.org/10.1007/s00394-013-0534-6>
- [61]. Davies KM, Strauss M, Daum B, Kief JH, Osiewicz HD, Rycovska A, et al. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(34):14121-14126.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1103621108>
- [62]. Ziegler D, et al. Effects of benfotiamine treatment over 12 months on morphometric, neurophysiological and clinical measures in type 2 diabetes patients with symptomatic polyneuropathy (BOND study). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2026; 14(1):e005773.
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2025-005773>
PMID: 41571333
- [63]. Yasuda R, et al. Resolution of distinct rotational substeps by submillisecond kinetic analysis of F1-ATPase. *Nature.* 2001; 410(6831):898-904.
<https://doi.org/10.1038/35073513>
- [64]. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010; 17(12):1408-1418.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>

- [65]. Juel J, Pareek M, Langfrits CS, Jensen SE. Anaphylactic shock and cardiac arrest caused by thiamine infusion. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009648. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009648>
- [66]. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H, Rabbani N, Antonysunil A, Larkin J, et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007; 50(10):2164-2170. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>
- [67]. Fattal-Valevski A, Kesler A, Sela BA, Nitzan-Kaluski D, Rotstein M, Mesterman R, et al. Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics.* 2005; 115(2):e233-e238. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1255>
- [68]. Kornreich L, Bron-Harlev E, Hoffmann C, Schwarz M, Konen O, Schoenfeld T, et al. Thiamine deficiency in infants: MR findings in the brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(7):1668-1674. PMID: 16091511
- [69]. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, et al. Infantile thiamine deficiency in South and Southeast Asia: an age-old problem needing new solutions. *Nutr Bull.* 2021; 46(1):12-25. <https://doi.org/10.1111/mbu.12481>
- [70]. Fattal-Valevski A, Azouz S, Tal G, et al. Epilepsy in children with infantile thiamine deficiency. *Neurology.* 2009; 73(11):828-833. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b121f5>
- [71]. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1430(1):3-43. <https://doi.org/10.1111/nyas.13919>
- [72]. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49(4):341-345. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
- [73]. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 62(1):51-60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.51>
- [74]. Fitzsimons JD, Brown SB, Honeyfield DC, Hnath JG. A review of Early Mortality Syndrome (EMS) in Great Lakes salmonids: relationship with thiamine deficiency. *Ambio.* 1999; 28(1):9-15 <https://www.jstor.org/stable/4314844>
- [75]. Harder AM, Ardren WR, Evans AN, Futia MH, Kraft CE, Marsden JE, et al. Thiamine deficiency in fishes: causes, consequences, and potential solutions. *Rev Fish Biol Fish.* 2018; 28(4):865-886. <https://doi.org/10.1007/s11160-018-9538-x>
- [76]. Yamamura M, Murai H, Kaneko S, et al. Case report: pericardial effusion with constrictive physiology in a patient with wet beriberi. *Nutr J.* 2016; 15(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0156-y>
- [77]. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B1) in humans. *Biosci Rep.* 2023; 43(10):BSR20230374. <https://doi.org/10.1042/BSR20230374>
- [78]. Lonsdale D. Thiamine(e): the spark of life. *Subcell Biochem.* 2012; 56:199-227. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_11
- [79]. Costantini A, Nappo A, Pala MI, Zappone A. High dose thiamine improves fatigue in multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009144. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009144>
- [80]. Sevim S, Kaleağası H, Taşdelen B. Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 16:40-43. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.05.010>
- [81]. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact.* 2006; 163(1-2):94-112. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.04.014>