


**EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE TIAMINA EM PACIENTES COM SEPSE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS CLÍNICOS**

**EFFICACY OF THIAMINE SUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH SEPSIS: A  
SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL STUDIES**

**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON TIAMINA EN PACIENTES CON SEPSIS:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

 <https://doi.org/10.56238/arev8n5-075>

**Data de submissão:** 18/04/2026

**Data de publicação:** 18/05/2026

**Pedro Paulo Alves da Silva Junior**

Graduando em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

E-mail: apedropaulo.med@mail.com

**Ana Clara Biajoni Quintas**

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

**Elaine Souza dos Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

**Leonardo Gaspar Tavares Gomes**

Médico Intensivista

Instituição: Hospital Federal do Andaraí

**Luana de Castro Barge**

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

**Mônica Matos de Abreu**

Enfermeira Intensivista

Instituição: Hospital Municipal Ronaldo Gazolla

**Natania Vilhena de Araujo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

**Raquel Torres Matos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Afya Unigranrio

**Rivelino Trindade de Azevedo**

Diretor Médico

Instituição: Hospital Municipal Ronaldo Gazolla

E-mail: rivelinoazevedo207@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** A sepse e o choque séptico permanecem associados a elevada morbimortalidade, apesar dos avanços no diagnóstico e no suporte intensivo. A tiamina tem sido investigada como terapia adjuvante por seu papel no metabolismo energético celular e na redução da acidose láctica. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da suplementação de tiamina, isolada ou em combinação com o uso da vitamina C e da hidrocortisona, em pacientes adultos com sepse ou em choque séptico. **Métodos:** Uma revisão sistemática conduzida conforme o PRISMA 2020, com busca nas bases de dados como: PubMed/MEDLINE e LILACS para estudos publicados no período entre 2015 à 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios não randomizados e estudos observacionais comparativos com pacientes adultos sépticos tratados com tiamina intravenosa, isolada ou combinada, comparados ao tratamento padrão ou placebo. **Resultados:** O presente estudo incluiu 29 artigos científicos. Os ensaios que avaliaram a terapia combinada HAT não demonstraram benefício consistente sobre mortalidade, escore SOFA ou tempo livre de vasopressores. Em contrapartida, estudos com tiamina isolada ou análises de subgrupos sugeriram benefício em pacientes com deficiência basal de tiamina, com melhora de lactato, função renal e sobrevida livre de terapia renal substitutiva. **Conclusão:** A suplementação de tiamina apresenta perfil de segurança favorável, mas sem benefício clínico global consistente na população em geral, sob o quadro clínico de sepse ou choque séptico. Observou-se, que seu uso pode ser mais promissor em subgrupos metabolicamente vulneráveis, especialmente pacientes com deficiência prévia de tiamina, quando comparado com os demais pacientes.

**Palavras-chave:** Sepse. Choque Séptico. Tiamina. Vitamina B1. Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis and septic shock remain associated with high morbidity and mortality despite advances in diagnosis and intensive care support. Thiamine has been investigated as an adjunctive therapy because of its role in cellular energy metabolism and lactate clearance. **Objective:** To evaluate the effectiveness of thiamine supplementation, alone or combined with vitamin C and hydrocortisone, in adult patients with sepsis or septic shock. **Methods:** A systematic review was conducted according to PRISMA 2020 recommendations, with searches in PubMed/MEDLINE and LILACS for studies published between 2015 and 2025. Randomized clinical trials, non-randomized trials, and comparative observational studies involving adult septic patients treated with intravenous thiamine, alone or in combination, versus standard therapy or placebo were included. **Results:** Twenty-nine studies were included. Trials evaluating HAT combined therapy did not show consistent benefit regarding mortality, SOFA score, or vasopressor-free time. In contrast, studies assessing thiamine alone or subgroup analyses suggested benefit in patients with baseline thiamine deficiency, including improved lactate clearance, renal outcomes, and dialysis-free survival. **Conclusion:** Thiamine supplementation appears safe but has not shown consistent overall clinical benefit in the general population with sepsis or septic shock. Its use may be more promising in metabolically vulnerable subgroups, especially those with previous thiamine deficiency.

**Keywords:** Sepsis. Septic Shock. Thiamine. Vitamin B1. Intensive Care.

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis y el choque séptico siguen asociados a una alta morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en el diagnóstico y los cuidados intensivos. La tiamina se ha investigado como terapia adyuvante por su papel en el metabolismo energético celular y en la reducción de la acidosis láctica. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de la suplementación con tiamina, sola o en combinación con vitamina C e hidrocortisona, en pacientes adultos con sepsis o choque séptico. **Métodos:** Una revisión sistemática realizada según PRISMA 2020, buscando en bases de datos como PubMed/MEDLINE y LILACS estudios publicados entre 2015 y 2025. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, ensayos no aleatorizados y estudios observacionales comparativos con pacientes adultos sépticos tratados con tiamina intravenosa, sola o en combinación, comparados con el tratamiento estándar o placebo. **Resultados:** Este estudio incluyó 29 artículos científicos. Los ensayos que evaluaron la terapia combinada con HAT no han demostrado un beneficio consistente en la mortalidad, la puntuación SOFA o el tiempo libre de vasopresores. En contraste, estudios con tiamina sola o análisis de subgrupos han sugerido beneficios en pacientes con deficiencia basal de tiamina, con mejoras en el lactato, la función renal y la supervivencia sin terapia de reemplazo renal. **Conclusión:** La suplementación con tiamina presenta un perfil de seguridad favorable, pero sin un beneficio clínico general consistente en la población general con cuadro clínico de sepsis o choque séptico. Se observó que su uso podría ser más prometedor en subgrupos metabólicamente vulnerables, especialmente en pacientes con deficiencia preexistente de tiamina, en comparación con otros pacientes.

**Palabras clave:** Sepsis. Choque Séptico. Tiamina. Vitamina B1. Cuidados Intensivos.

## 1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome clínica caracterizada por resposta inflamatória desregulada a uma infecção, culminando em disfunção orgânica potencialmente fatal. O choque séptico representa um subconjunto mais grave dessa condição, marcado por anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas profundas, associadas a maior risco de mortalidade e pior prognóstico clínico. Apesar dos avanços no reconhecimento precoce e no suporte intensivo, a sepse continua entre as principais causas de óbito em unidades de terapia intensiva, o que sustenta a busca por terapias adjuvantes capazes de modificar o curso da doença .

A tiamina, ou vitamina B1, é cofator essencial no metabolismo energético celular, participando da atividade da piruvato desidrogenase e da adequada entrada do piruvato no ciclo de Krebs, com impacto direto sobre a produção de ATP . Em pacientes críticos, especialmente na sepse, a deficiência de tiamina pode ocorrer com relativa frequência em razão do aumento do consumo metabólico, do hipercatabolismo e da redução das reservas corporais, podendo contribuir para acidose láctica persistente, disfunção mitocondrial e piores desfechos clínicos .

Nos últimos anos, a suplementação de tiamina passou a ser investigada tanto de forma isolada quanto em associação com vitamina C e hidrocortisona, em esquemas conhecidos como terapia HAT (Hidrocortisona + ácido Ascórbico + Tiamina) . Embora exista plausibilidade biológica para essa abordagem, os resultados clínicos disponíveis permanecem heterogêneos e, em muitos casos, inconclusivos.

## 2 OBJETIVO

Avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura, a efetividade da suplementação de tiamina em pacientes adultos com sepse ou choque séptico, investigando seu impacto sobre mortalidade, escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), tempo de uso de vasopressores, necessidade de terapia renal substitutiva, permanência em unidade de terapia intensiva e eventos adversos.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de revisão sistemática da literatura conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), com foco na efetividade clínica da suplementação de tiamina, isolada ou em combinação com vitamina C, em pacientes adultos com sepse ou choque séptico.

### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS, sem restrição de idioma, contemplando estudos publicados entre 2015 e 2025, conforme descrito no material-base do trabalho. Foram empregados descritores controlados e termos livres relacionados a “sepsis”, “septic shock”, “thiamine”, “vitamin B1”, “ascorbic acid” e “vitamin C”, combinados por operadores booleanos (“and”, “or”, “not”). Também foi realizada algumas buscas em caracter manual, nas referências dos estudos incluídos, para identificar publicações adicionais relevantes.

### 3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos à pesquisa estudos com pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com sepse ou choque séptico conforme critérios internacionais vigentes, que avaliaram tiamina intravenosa isolada ou associada à vitamina C e/ou hidrocortisona, em comparação com placebo ou tratamento padrão. Os desfechos de interesse foram mortalidade, escore SOFA em 72 horas, tempo de uso de vasopressores, necessidade de terapia renal substitutiva, permanência em UTI e eventos adversos. Além disso, foram considerados elegíveis: ensaios clínicos randomizados, estudos não randomizados e observacionais comparativos, com exclusão de revisões, relatos de caso, séries de casos e estudos pediátricos.

### 3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A triagem dos títulos e resumos e a leitura dos textos completos foram realizadas por todos os participantes do trabalho, de maneira independente, com resolução de divergências por consenso, conforme o material-base analisado. Ao final, 51 estudos foram avaliados em texto completo, 22 foram excluídos e 29 permaneceram na síntese qualitativa. Foram extraídos dados referentes às características dos pacientes, critérios diagnósticos, regime terapêutico, desfechos clínicos e eventos adversos.

## 4 RESULTADOS

Foram incluídos 29 estudos publicados entre 2016 e 2024, com considerável heterogeneidade metodológica quanto ao desenho, tamanho amostral, critérios diagnósticos, intervenção e desfechos analisados. Predominaram ensaios clínicos randomizados e controlados, além de estudos observacionais, análises secundárias e protocolos de ensaios. Os tamanhos amostrais variaram de 50 participantes no estudo de Petsakul et al. à 68.571 pacientes na coorte observacional nacional de Miyamoto et al.. Entre os estudos que avaliaram a tiamina isoladamente, Donnino et al. não

observaram redução significativa do lactato em 24 horas na população geral, nem benefício consistente sobre mortalidade hospitalar ou reversão do choque. Entretanto, no subgrupo com deficiência basal de tiamina, houve redução significativa do lactato e possível benefício clínico, sugerindo maior efetividade em pacientes metabolicamente vulneráveis. Resultado semelhante foi observado na análise secundária de Moskowitz et al., que mostrou menor progressão da creatinina e menor necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes com deficiência da vitamina.

No ensaio TRPSS, a suplementação de tiamina não reduziu significativamente a variação da creatinina em 72 horas, nem a mortalidade hospitalar ou o uso de diálise, mas esteve associada a maior número de dias livres de UTI. Em análise pós-hoc que combinou dois ensaios randomizados, Vine et al. demonstraram que a administração de tiamina esteve associada a maiores chances de sobrevida livre de terapia renal substitutiva na alta hospitalar, principalmente entre pacientes com deficiência basal de tiamina. Em pacientes com transtorno por uso de álcool, Holmberg et al. encontraram associação entre o uso de tiamina e menor mortalidade.

A grande coorte nacional de Miyamoto et al., entretanto, não encontrou associação significativa entre administração precoce de tiamina intravenosa e mortalidade em 28 dias após ajuste para fatores de confusão. Além disso, Petsakul et al. não observaram redução significativa dos dias livres de vasopressores, embora tenham descrito tendência à melhora de parâmetros hemodinâmicos e metabólicos. Esses resultados reforçam que o benefício da tiamina isolada na população geral permanece incerto.

No que se refere à terapia combinada HAT, os grandes ensaios clínicos randomizados apresentaram resultados predominantemente negativos. O estudo VITAMINS não demonstrou aumento do tempo vivo e livre de vasopressores em comparação com hidrocortisona isolada. O ACTS Trial não identificou redução significativa da variação do escore SOFA em 72 horas, nem benefício consistente em mortalidade ou falência renal. Da mesma forma, o estudo ATESS não mostrou melhora do SOFA, da reversão do choque ou da mortalidade em 28 dias. No VICTAS, a terapia tripla não aumentou significativamente os dias livres de ventilação mecânica e vasopressores, tampouco reduziu a mortalidade em 30 dias. O HYVITS Trial também não evidenciou benefício robusto em mortalidade, escore SOFA ou duração do uso de vasopressores. Alguns estudos menores, porém, apontaram benefício em desfechos intermediários. O ORANGES Trial mostrou redução do tempo para reversão do choque. Hussein et al., observaram menor tempo de choque e menor duração do uso de vasopressores com a terapia tripla em comparação com hidrocortisona isolada. Wani et al., relataram menor duração do uso de vasopressores e maior depuração de lactato, embora sem diferença

significativa na mortalidade. De modo geral, nenhum dos estudos apontou aumento consistente de eventos adversos graves atribuíveis à suplementação .

## 5 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática indicam que a suplementação de tiamina em pacientes com sepse ou choque séptico possui plausibilidade biológica relevante, mas eficácia clínica ainda inconsistente quando aplicada de forma indiscriminada. A justificativa fisiopatológica da intervenção é sólida, dada a participação da tiamina no metabolismo mitocondrial, na oxidação do piruvato e na prevenção da acidose láctica, processos frequentemente comprometidos e expostos ao intenso estresse metabólico, como observado em pacientes sépticos graves. Ainda assim, um volume expressivos de estudos não demonstrou redução consistente da mortalidade global nem melhora robusta da disfunção orgânica na população geral.

Os grandes ensaios clínicos envolvendo a terapia HAT, como VITAMINS, ACTS, ATESS, VICTAS e HYVITS, foram convergentes ao não demonstrar superioridade clínica relevante da combinação em comparação com placebo, tratamento padrão ou hidrocortisona isolada. Em vários deles, a variação do escore SOFA em 72 horas foi empregada como marcador de reversão da falência orgânica, sem diferenças significativas entre os grupos. Esse padrão sugere que a terapia combinada não foi capaz de modificar de forma substancial a trajetória clínica dos pacientes com choque séptico de maneira ampla.

Em contrapartida, alguns resultados apontam que a tiamina pode ter utilidade em subgrupos específicos, especialmente pacientes com deficiência basal da vitamina, maior risco nutricional, disfunção renal inicial ou transtorno por uso de álcool. Nesses contextos, observaram-se sinais de benefício em marcadores metabólicos, função renal, necessidade de terapia renal substitutiva e dias livres de UTI. Isso sugere que a efetividade clínica da tiamina talvez dependa menos do diagnóstico de sepse em si e mais da presença de vulnerabilidade metabólica prévia.

A interpretação dos achados, então, deve considerar a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Pois, houve variações quanto aos critérios diagnósticos de sepse, às doses e ao tempo de administração da tiamina, ao uso concomitante de vitamina C e corticosteroides e aos desfechos selecionados. Além disso, a presença de protocolos, análises secundárias, estudos observacionais e trabalhos com acesso apenas ao resumo limita a robustez das conclusões e exige cautela na extrapolação para a prática clínica.

## 6 CONCLUSÃO

A suplementação de tiamina em pacientes com sepse ou choque séptico é uma intervenção segura, de baixo custo e com fundamentação biológica plausível, porém sem benefício clínico global consistente sobre mortalidade ou reversão de disfunção orgânica na população geral. Os resultados mais promissores foram observados em subgrupos específicos, notadamente pacientes com deficiência basal de tiamina, transtorno por uso de álcool ou disfunção renal inicial.

Dessa forma, os achados não sustentam a recomendação universal da tiamina como terapia adjuvante para todos os pacientes sépticos. Entretanto, a reposição direcionada em grupos com maior probabilidade de deficiência vitamínica ou maior vulnerabilidade metabólica pode representar estratégia promissora e merece investigação adicional em ensaios futuros com maior padronização metodológica.

## LIMITAÇÕES

Esta revisão apresenta limitações importantes. A primeira é a heterogeneidade entre os estudos incluídos, que compromete comparações diretas entre intervenções e desfechos. A segunda é a inclusão, no material-base, de protocolos, análises secundárias e estudos marcados como fora do objetivo principal, o que pode influenciar a consistência metodológica do corpus final. A terceira é a ausência, em parte dos estudos, de informações completas sobre critérios diagnósticos, dosagem, tempo de administração e avaliação basal do status de tiamina.

## REFERÊNCIAS

1. AP, G. R. et al. Effect of Supplementation of Vitamin C and Thiamine on the Outcome in Sepsis: South East Asian Region. *Journal of the Association of Physicians of India*, Mumbai, v. 70, n. 3, p. 11-12, mar. 2022. PMID: 35438278.
2. CHANG, K. et al. Adding vitamin C to hydrocortisone lacks benefit in septic shock: a historical cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia*, Toronto, v. 67, n. 12, p. 1798-1805, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01814-1>. PMID: 32939746.
3. DIZDAR, O. S. et al. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic. *Nutrients*, Basel, v. 8, n. 3, p. 124, 29 fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030124>. PMID: 26938553.
4. DONNINO, M. W. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Critical Care Medicine*, Philadelphia, v. 44, n. 2, p. 360-367, fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001572>. PMID: 26771781.
5. FUJII, T. et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 5, p. 423-431, 4 fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22176>. PMID: 31950979.
6. FUJII, T. et al. Vitamin C, Hydrocortisone and Thiamine in Patients with Septic Shock (VITAMINS) trial: study protocol and statistical analysis plan. *Critical Care and Resuscitation*, Melbourne, v. 21, n. 2, p. 119-125, jun. 2019. PMID: 31142242.
7. HAGER, D. N. et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective, multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*, London, v. 20, n. 1, p. 197, 5 abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3254-2>. PMID: 30953543.
8. HEMING, N. et al. Thiamine status and lactate concentration in sepsis: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, Baltimore, v. 99, n. 7, e18894, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018894>. PMID: 32049788.
9. HOLMBERG, M. J. et al. Thiamine in septic shock patients with alcohol use disorders: An observational pilot study. *Journal of Critical Care*, New York, v. 43, p. 61-64, fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.022>. PMID: 28850930.
10. HUSSEIN, A. A. et al. A prospective, randomised clinical study comparing triple therapy regimen to hydrocortisone monotherapy in reducing mortality in septic shock patients. *International Journal of Clinical Practice*, Oxford, v. 75, n. 9, e14376, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14376>. PMID: 34003568.

11. HWANG, S. Y. et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock in a multicentre, double-blind, randomized, controlled study (ATESS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, London, v. 20, n. 1, p. 420, 11 jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3542-x>. PMID: 31296251.
12. HWANG, S. Y. et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 46, n. 11, p. 2015-2025, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06191-3>. PMID: 32780166.
13. IGLESIAS, J. et al. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial. *Chest*, Philadelphia, v. 158, n. 1, p. 164-173, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.049>. PMID: 32194058.
14. LINDSELL, C. J. et al. Update to the Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) protocol: statistical analysis plan for a prospective, multicenter, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*, London, v. 20, n. 1, p. 670, 4 dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3775-8>. PMID: 31801567.
15. LYU, Q. Q. et al. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Critical Care*, London, v. 26, n. 1, p. 295, 28 set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04175-x>. PMID: 36171582.
16. MIYAMOTO, Y. et al. Association Between IV Thiamine and Mortality in Patients With Septic Shock: A Nationwide Observational Study. *Critical Care Medicine*, Philadelphia, v. 48, n. 8, p. 1135-1139, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004394>. PMID: 32697483.
17. MOHAMED, A. et al. Evaluation of Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Septic Shock: A Randomized Controlled Trial (The HYVITS Trial). *Shock*, Philadelphia, v. 59, n. 5, p. 697-701, 1 maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002110>. PMID: 36870070.
18. MOSKOWITZ, A. et al. Ascorbic Acid, Corticosteroids and Thiamine in Sepsis (ACTS) protocol and statistical analysis plan: a prospective, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *BMJ Open*, London, v. 9, n. 12, e034406, 17 dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034406>. PMID: 31852712.
19. MOSKOWITZ, A. et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 324, n. 7, p. 642-650, 18 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11946>. PMID: 32809003.
20. MOSKOWITZ, A. et al. Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Annals of the American Thoracic Society*, New York, v. 14, n. 5, p. 737-741, maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201608-656BC>. PMID: 28207287.

21. MOSKOWITZ, A. et al. Thiamine for Renal Protection in Septic Shock (TRPSS): A Randomized, Placebo-controlled, Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 208, n. 5, p. 570-578, 1 set. 2023.  
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0034OC>. PMID: 37364280.
22. PARK, J. E. et al. Biomarker Analysis for Combination Therapy of Vitamin C and Thiamine in Septic Shock: A Post-Hoc Study of the ATESS Trial. *Shock*, Philadelphia, v. 57, n. 1, p. 81-87, 1 jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001850>. PMID: 34482319.
23. PAWAR, R. D. et al. Thiamine Supplementation in Patients With Alcohol Use Disorder Presenting With Acute Critical Illness: A Nationwide Retrospective Observational Study. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 175, n. 2, p. 191-197, fev. 2022.  
DOI: <https://doi.org/10.7326/M21-2103>. PMID: 34871057.
24. PETSAKUL, S. et al. Effects of thiamine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, London, v. 20, n. 1, p. 280, 9 nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01195-4>. PMID: 33167911.
25. SCHLAPBACH, L. J. et al. Resuscitation With Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamin in Children With Septic Shock: A Multicenter Randomized Pilot Study. *Pediatric Critical Care Medicine*, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 159-170, 1 fev. 2024.  
DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003346>. PMID: 38240537.
26. SEVRANSKY, J. E. et al. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 325, n. 8, p. 742-750, 23 fev. 2021. Erratum in: *JAMA*, v. 326, n. 11, p. 1072, 21 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24505>. PMID: 33620405.
27. VINE, J. et al. Thiamine administration in septic shock: a post hoc analysis of two randomized trials. *Critical Care*, London, v. 28, n. 1, p. 41, 6 fev. 2024.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04818-1>. PMID: 38321529.
28. WANI, S. J. et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. *Infectious Diseases*, London, v. 52, n. 4, p. 271-278, abr. 2020.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1718200>. PMID: 31990246.
29. WILLIAMS ROBERSON, S. et al. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, Chicago, v. 6, n. 2, e230380, 1 fev. 2023. Erratum in: *JAMA Network Open*, v. 6, n. 4, e2312173, 3 abr. 2023.  
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0380>. PMID: 36853612.