

RCT: A falha fundamental da medicina moderna?

Por que os ensaios clínicos randomizados se tornaram uma barreira para a saúde no mundo real

por Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular

Resumo: Os ECRs são adorados como o "padrão ouro" da ciência médica, o esteio da medicina baseada em evidências, mas nunca foram projetados para avaliar nutrição, estilo de vida ou cura multifatorial. Na realidade, a "medicina baseada em evidências" focada em RCTs é tudo menos baseada em evidências. Construído para promover a medicina centrada em drogas, em vez de uma medicina focada em resultados de saúde, o dogma dos RCTs agora distorce a ciência, silencia o sucesso no mundo real e protege os lucros farmacêuticos às custas da saúde pública.

1. O "padrão ouro" que perdeu seu brilho

Por mais de meio século, os ensaios clínicos randomizados (RCTs) têm sido adorados como o *padrão-ouro* da ciência médica [\[1\]](#). Se uma intervenção falhar no teste RCT, ela será classificada como "não comprovada". Se aprovado, ganha legitimidade científica, reembolso de seguro e bênção regulatória.

Este sistema pode parecer rigoroso, mas nunca foi projetado para capturar a complexidade da saúde humana. Os ECRs foram criados em meados do século 20 para testar drogas em ambientes controlados [\[2\]](#), não para entender nutrição, estilo de vida ou influências ambientais. Eles isolam uma variável enquanto mantêm todas as outras constantes. A vida real não funciona assim.

2. A força de trabalho farmacêutica e suas consequências

Os ECRs favorecem intervenções patenteáveis, **isoladas e econômicas** [\[3\]](#). Um único composto químico se encaixa perfeitamente em um protocolo duplo-cego e pode ser estatisticamente separado dos efeitos placebo. Mas nutrientes, padrões de dieta ou programas de desintoxicação não podem ser isolados tão facilmente. Você não pode "cegar" uma dieta cetogênica, um protocolo de vitaminas ou exposição ao sol.

Como resultado, a **medicina nutricional e integrativa é sistematicamente excluída** das hierarquias convencionais de evidências. Se um nutriente não se encaixa no modelo farmacêutico, ele é descartado como anedótico, independentemente de décadas de observação clínica ou lógica bioquímica [\[4\]](#). O problema não são os nutrientes; é o modelo.

3. Quando a randomização encontra o reducionismo

O RCT assume que as populações são homogêneas e as variáveis são independentes. No entanto, a biologia humana é o oposto. Cada indivíduo difere em genética, epigenética, microbioma, dieta, exposições tóxicas e estado nutricional [5]. Um ensaio que calcula a média dessas diferenças produz uma abstração estatística, não uma verdade biológica.

Mesmo um resultado "positivo" do RCT apenas nos diz que, *em média*, a intervenção ajudou alguns participantes mais do que o placebo. Não diz nada sobre quem se beneficia, quem não se beneficia ou por quê. Para intervenções preventivas ou metabólicas, esse reducionismo é fatal [6]. Transforme sistemas ativos em linhas de planilhas.

4. Significância estatística vs. realidade clínica

Um ECR busca $p < 0,05$, não *um paciente melhor* [7]. Um limite estatístico de 5 por cento, escolhido por conveniência, tornou-se uma regra sagrada. Se uma mudança de vitamina ou estilo de vida mostra uma tendência, mas não atinge esse número, ela é declarada "ineficaz". Enquanto isso, uma droga que produz uma mudança marginal nos biomarcadores, mas grandes lucros, ganha aprovação e manchetes.

A medicina ortomolecular e a medicina funcional operam na direção oposta: estamos preocupados com o significado clínico, não com valores-p arbitrários. Quando milhares de médicos analisam a reversão do diabetes por meio de dietas com baixo teor de carboidratos ou pacientes com câncer que melhoram a vitamina C, esses resultados do mundo real merecem respeito, não descartados como "anedotas descontroladas" [8,9].

5. Intervenções complexas não podem ser randomizadas

A saúde não é uma variável única. Um protocolo integrativo geralmente combina dieta, jejum, desintoxicação, suplementos específicos e equilíbrio hormonal. A metodologia dos ECRs exige que cada componente seja isolado, mas o poder terapêutico está na **sinergia**: a interação entre dezenas de mudanças moleculares e comportamentais [10].

Exigir um ECR para cada combinação não é rigor científico; é cegueira metodológica. Sistemas complexos requerem **modelagem causal** e **biologia de sistemas**, não isolamento reducionista [11]. A ciência de dados moderna, a IA e a inferência bayesiana podem analisar padrões multifatoriais muito melhor do que os modelos de randomização do século XX [12].

Esta não é apenas uma questão nutricional; reflete uma questão epistêmica mais ampla com o alcance excessivo dos ECRs. Como Deaton e Cartwright argumentam, a randomização é uma ferramenta para identificação local, não uma garantia universal da verdade ou transportabilidade entre contextos [13].

6. Limites éticos e práticos dos ECRs

O ECR ideal de *randomização com controle placebo* muitas vezes entra em conflito com a ética e a viabilidade [14]. Você negaria aleatoriamente uma dieta nutricional ou que salva vidas a metade de seus sujeitos? Você manteria os pacientes em uma linha de base deficiente em nutrientes por meses ou anos para satisfazer a pureza estatística?

Essas barreiras éticas tornam os ECRs nutricionais em larga escala quase impossíveis. Assim, a ausência de evidências de RCT torna-se uma *desculpa autorrealizável* para ignorar a nutrição, uma lógica circular elegante que protege o domínio farmacêutico [15].

7. Como o dogma da RCT distorce a política e a educação

Como os reguladores e periódicos consagram os ECRs como o auge das evidências, sistemas médicos inteiros são tendenciosos [16]. O financiamento flui para testes de drogas; os testes de nutrição definham. As diretrizes citam a "falta de evidências dos ACEs" para deixar de lado vitaminas, dieta e desintoxicação. Estudantes de medicina aprendem a prescrever pílulas, não alimentos ou estilo de vida.

A pandemia do COVID-19 revelou essa falha em tempo real. Os médicos da linha de frente que usaram altas doses de vitamina C, vitamina D e zinco viram benefícios clínicos claros, mas essas intervenções foram ridicularizadas por não terem "grandes ECRs" [17,18]. Enquanto isso, antivirais caros e produtos de mRNA receberam aprovação de emergência com base em testes limitados patrocinados pela indústria. A ciência tornou-se política em um jaleco.

Em uma apresentação pública em Varsóvia, o pesquisador de vitamina D **Bill Grant, Ph.D.** relatou um episódio revelador de 2002: os **Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH)** financiou um **estudo randomizado de fase III de US \$ 3,6 milhões** que usou pomada de nitroglicerina (NG) para prevenir a osteoporose pós-menopausa. Estudos anteriores mostraram que a faixa de dose efetiva era estreita: abaixo de **20 mg / dia**, o NG agia essencialmente como um placebo; acima de **50 mg / dia**, estimulava os osteoclastos e promovia a perda óssea. A faixa terapêutica ideal, em torno de **40 mg/dia para uma pessoa de 60-75 kg**, já havia sido estabelecida.

Apesar dessas evidências, os funcionários do NIH **ordenaram uma redução da dosagem para 15 mg / dia**, dentro da faixa inativa, e supostamente **ameaçaram retirar o financiamento**, a menos que o pesquisador cumprisse. Assim, o estudo garantiu um resultado nulo, garantindo que **não havia ameaça aos medicamentos patenteados para osteoporose** que na época custavam cerca de **US \$ 100 por mês**, em comparação com **US \$ 5 por mês** para a terapia com nitroglicerina, que havia sido aprovada pelo FDA e mostrou benefícios comparáveis sem efeitos colaterais relacionados aos bifosfonatos.

Este caso ilustra como o **viés de seleção de dose dentro de ECRs pode ser usado para predeterminar a falha**, protegendo interesses comerciais em vez de promover o bem-estar do paciente.

O campo da oncologia oferece talvez o exemplo mais claro de falha centrada no RCT. Em uma análise recente (Cheng RZ, 2025 [19]), quase **400 medicamentos contra o câncer aprovados pela FDA** nas últimas duas décadas foram aprovados em ensaios randomizados, mas **geraram apenas ganhos marginais de sobrevivência no mundo real, muitas vezes medidos em semanas ou meses**, enquanto impunham enorme

toxicidade e custo. Essa lacuna entre o "sucesso" estatístico e a realidade clínica resume como a medicina focada no RCT recompensa moléculas comercializáveis, não resultados significativos para os pacientes.

Estudos de caso em evidências do mundo real

8. Vitamina C – Restauração Redox Além da Randomização

A vitamina C intravenosa em altas doses (HDIVC) é uma das intervenções ortomoleculares mais estudadas da história, mas ainda marginalizada por não ter ECRs maciços de fase III. Seus mecanismos são claros: a vitamina C doa elétrons para neutralizar espécies reativas de oxigênio, recicla outros antioxidantes, aumenta a síntese de colágeno, modula a sinalização imunológica e pode gerar peróxido de hidrogênio seletivamente tóxico para as células cancerígenas.

A vitamina C funciona sinergicamente com outros micronutrientes e antioxidantes, como vitaminas E, A, complexo B, glutatona, selênio e magnésio, para manter o equilíbrio redox e as funções enzimáticas [\[20-25\]](#). Portanto, deficiências nesses cofatores podem reduzir profundamente a eficácia clínica da vitamina C, fato que os ECRs convencionais raramente controlam.

Na sepse, COVID-19 e câncer, médicos em todo o mundo observaram melhorias rápidas na oxigenação, na necessidade de vasopressores, na fadiga e na sobrevivência global. No entanto, os ECRs permanecem "inconclusivos", muitas vezes subdosando ou medindo desfechos incorretos [\[26\]](#). A falha aqui é metodológica: um nutriente restaurador redox não pode ser testado como um produto químico estático. Sua eficácia depende da deficiência inicial, do nível de estresse oxidativo e do tempo. Os resultados clínicos reproduzíveis do HDIVC representam a causalidade do mundo real que a randomização rotineiramente obscurece [\[27\]](#).

Esses mecanismos e achados clínicos são revisados em detalhes em *Vitamina C intravenosa em altas doses: de cuidados intensivos ao câncer e saúde cardiovascular* (a ser publicado no *Orthomolecular Medicine News Service*).

9. Vitamina D3: luz solar como uma variável não randomizável

A vitamina D₃ exemplifica o absurdo de exigir controle placebo para fatores de estilo de vida. Não é um medicamento, mas um precursor hormonal sintetizado na pele pela radiação ultravioleta B, e seus níveis variam com a latitude, sazonalidade, dieta, idade, composição corporal e pigmentação da pele. Décadas de estudos observacionais e ecológicos mostram fortes correlações inversas entre a 25-hidroxivitamina D sérica (25 (OH) D) e resultados como infecção, incidência e mortalidade por câncer, doenças autoimunes e mortalidade por todas as causas [\[28-32\]](#). Revisões abrangentes recentes de Grant, Wimalawansa, Pludowski e Cheng cimentam ainda mais essas associações, fornecendo recomendações baseadas em evidências para diretrizes populacionais ideais [\[33\]](#).

Os críticos rebatem: "correlação não é causalidade", mas a cadeia causal está biologicamente bem estabelecida: a vitamina D se liga ao receptor de vitamina D (VDR), regulando a transcrição de mais de 1.000 genes envolvidos na imunidade, inflamação e diferenciação celular [\[34,35\]](#). Nossa recente síntese de dados mecanicistas e clínicos

também ressalta o papel crítico da vitamina D na saúde cardiovascular e na redução de riscos [36]. Durante a pandemia de COVID-19, metanálises gerais combinando estudos observacionais e intervencionistas descobriram que um status mais alto de vitamina D ou suplementação foi associado a uma mortalidade significativamente reduzida (EE $\approx$ 0,42 para ECRs; ES $\approx$ 1,99 para estudos observacionais) [37-41].

9uma. Por que muitos ECRs de vitamina D falham: lições de Henry Lahore

Henry Lahore compilou uma lista detalhada de **19 falhas recorrentes de design** que tendem a distorcer os testes de vitamina D em direção a resultados nulos [42]. Abaixo está uma versão condensada e tematicamente organizada (com ajustes para integrar à narrativa deste artigo):

1. **Dosagem fixa sem personalização.** Os ensaios raramente permitem ajustes de dose para levar em conta idade, obesidade, problemas de absorção intestinal, variabilidade genética (por exemplo, baixa função gênica de ligação à vitamina D), interferência de drogas (estatinas, etc.) ou outras comorbidades.
2. **Duração do teste muito curta.** Muitos ensaios mostrariam benefícios se estendidos, mas as restrições de custo os forçam a ficar aquém.
3. **Cofatores não são permitidos.** Os ensaios geralmente proíbem o uso de nutrientes de suporte (magnésio, vitamina K, etc.), que são essenciais para o efeito total da vitamina D.
4. **Doses muito baixas.** Alguns ensaios usam apenas 1.000 UI ou apenas 200 UI, o que mal é suficiente para mover biomarcadores ou desfechos clínicos.
5. **Questões éticas e placebo.** Como muitos agora consideram antiético reter a vitamina D, ensaios clínicos verdadeiramente randomizados e controlados por placebo são mais raros ou abortados precocemente.
6. **Rescisão antecipada ou abandono.** Os participantes que percebem benefícios ou alívio podem desistir ou controlar os braços podem sofrer, dificultando a continuação ética ou logisticamente.
7. **Limites baixos de "suficiência".** Alguns estudos definem 20 ng/mL como adequados e agrupam todos os participantes acima desse limiar, obscurecendo os benefícios do gradiente acima de 30-40 ng/mL.
8. **Variação genética ignorada.** Polimorfismos no receptor de vitamina D ou genes metabolizadores podem modular a resposta individual, mas raramente são levados em consideração.
9. **Intervalos de dosagem pouco frequentes.** Intervalos prolongados (por exemplo, doses mensais ou semestrais) reduzem o benefício em comparação com esquemas diários ou semanais.
10. **Incentivos perversos.** Os investigadores podem receber reconhecimento favorável para ensaios negativos (por exemplo, um prêmio de US \$ 324.000 concedido uma vez por concluir que 800 UI não tiveram efeito ósseo).
11. **Falta de dose de ataque.** Sem um bolus inicial, muitos participantes podem não atingir níveis terapêuticos durante o período experimental.
12. **Uso de vitamina D₂ em vez de D₃.** Alguns estudos usam vitamina D₂, que é menos eficaz e pode até reduzir os níveis de D₃.
13. **Suplementação de suficiência ou basal.** Muitos indivíduos já têm níveis adequados ou tomam suplementos de vitamina D, o que reduz o contraste do estudo.
14. **Suplementos de fundo permitidos.** Os participantes de ambos os grupos podem tomar pequenas doses de vitamina D de forma independente.
15. **Deficiência de magnésio no meio ambiente.** O baixo teor de magnésio na água potável ou no solo afeta o metabolismo da vitamina D.

16. **Viés de seleção.** Os participantes do estudo geralmente são mais saudáveis e excluem pessoas com absorção ou problemas de saúde (aquelas com maior probabilidade de se beneficiar).
17. **Limites de destino baixos.** Alguns estudos apontam para apenas 30 ng/ml, enquanto certos desfechos da doença podem exigir níveis muito mais altos.
18. **Testes laboratoriais variáveis.** A variabilidade da medição entre os laboratórios (até ~ 10 ng / mL) complica a comparação entre os estudos.
19. **Não há verificações de nível pós-teste.** Sem medir os níveis alcançados de 25-hidroxivitamina D, a dose não pode ser correlacionada com o efeito biológico real, especialmente porque a resposta individual varia muito.

Interpretação: Como Lahore argumenta, muitos ECRs "negativos" para vitamina D falham não porque a intervenção seja ineficaz, mas porque o desenho não corresponde à biologia dos nutrientes e à variabilidade individual.

10. Niacina (B3) – Revivendo NAD⁺ e verdades cardiovasculares

A niacina (vitamina B3) antecede as estatinas como agente modificador de lipídios e continua sendo a terapia mais potente para aumentar o colesterol HDL e reduzir os triglicerídeos [\[43,44\]](#). Ele também reabastece o NAD⁺, a coenzima redox universal crítica para a energia mitocondrial e o reparo do DNA [\[43-46\]](#).

Apesar de décadas de resultados favoráveis, a niacina foi abandonada depois que dois ECRs financiados pela indústria farmacêutica (AIM-HIGH e HPS2-THRIVE) usaram formulações sintéticas de liberação prolongada combinadas com efeitos colaterais e fatores de confusão que introduzem estatinas [\[47,48\]](#). Esses ensaios concluíram que "não há benefício", enterrando efetivamente a niacina nas diretrizes modernas.

O uso real de niacina pura de liberação imediata mostra melhora constante nos lipídios, função endotelial e inflamação a um custo mínimo. Novamente, os ECRs não falharam em nutrientes, mas em design: eles testaram uma distorção farmacêutica de uma vitamina em uma população já tratada. Os médicos ortomoleculares continuam a observar benefícios que mudam a vida, da dislipidemia à neurodegeneração, validando a lógica mecanicista da niacina.

10uma. Nota Histórica - Dr. Abram Hoffer e o Nascimento da Medicina Ortomolecular

A niacina ocupa um lugar especial na história da medicina: é o nutriente que fundou o movimento da medicina ortomolecular. No início dos anos 1950, o **Dr. Abram Hoffer**, psiquiatra e bioquímico canadense, foi pioneiro no uso de altas doses de niacina no tratamento da esquizofrenia. Trabalhando com o Dr. Humphry Osmond, ele observou melhorias clínicas notáveis, menos recaídas e normalização do metabolismo das catecolaminas em pacientes que receberam terapia com niacina e vitamina C.

Esses resultados inovadores inspiraram o **Dr. Linus Pauling**, que em 1968 publicou "*Psiquiatria Ortomolecular*" na Science, cunhando um novo paradigma: restaurar a saúde mental e física otimizando as concentrações de moléculas naturalmente presentes no corpo. Pauling mais tarde expandiu esse conceito para a *Medicina Ortomolecular*, reconhecendo a pesquisa de niacina de Hoffer como seu protótipo.

Para Hoffer, a niacina era muito mais do que uma vitamina: era um **regulador metabólico**, reabastecendo NAD⁺ e NADP⁺ para restaurar o equilíbrio redox celular, a

produção de energia mitocondrial e a estabilidade do neurotransmissor. Suas décadas de trabalho clínico e bioquímico lançaram as bases para a psiquiatria ortomolecular moderna e a medicina metabólica integrativa.

Hoje, a niacina continua sendo a **pedra angular simbólica e mecanicista** da medicina ortomolecular, ilustrando como as intervenções baseadas em nutrientes, quando baseadas na lógica bioquímica e na aplicação individualizada, podem realizar o que o gerenciamento de sintomas farmacológicos muitas vezes não consegue [\[49-53\]](#).

Prova histórica do "Dogma RCT em ação"

A Força-Tarefa de 1973 da *Associação Americana de Psiquiatria sobre Megavitaminas e Terapia Ortomolecular* tornou-se a primeira grande arma institucional da ortodoxia RCT contra o sucesso clínico do mundo real [\[54,55\]](#). A terapia com niacina do Dr. Hoffer teve décadas de sucesso observacional e uma forte justificativa bioquímica, mas a APA a descartou por "falta de evidências controladas", embora seus próprios contra-estudos fossem metodologicamente mais fracos e muito mais curtos. Este episódio estabeleceu um precedente que ainda rege a política médica: **se uma intervenção não se encaixa no modelo RCT, ela é qualificada como inválida, não importa quantos pacientes melhorem.**

11. Nutrição cetogênica e com baixo teor de carboidratos: reversão metabólica sem randomização

Diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica são reversíveis por meio da restrição de carboidratos e cetose nutricional, demonstrada em milhares de pacientes e múltiplos estudos longitudinais [\[8,56-58\]](#). No entanto, a medicina convencional hesitou até recentemente, citando a ausência de ECRs de longo prazo.

Os ECRs não podem capturar facilmente a adesão à dieta, adaptação metabólica ou equilíbrio nutricional individualizado. No entanto, dados do mundo real da Virta Health e outros mostram uma redução sustentada na HbA1c, perda de peso e descontinuação de medicamentos por 2 a 5 anos, uma magnitude raramente observada em ensaios de medicamentos [\[56,59\]](#).

O mecanismo é simples: a redução dos carboidratos da dieta reduz a glicose pós-prandial, a insulina e o estresse oxidativo, restaurando a flexibilidade mitocondrial. Essas vias causais são mensuráveis, previsíveis e reproduzíveis, atendendo a todos os critérios de validade científica, exceto randomização.

12. Desintoxicação da Medicina Funcional – Ética Além do Placebo

Programas de desintoxicação direcionados a metais pesados, desreguladores endócrinos e xenobióticos são impossíveis de randomizar eticamente. Não podemos expor deliberadamente voluntários ao mercúrio, chumbo ou glifosato simplesmente para criar um grupo placebo. No entanto, biomarcadores como glutatona, GGT e painéis de toxinas urinárias mostram melhora repetidamente após a desintoxicação nutricional com vitamina C, ácido alfa-lipóico, N-acetilcisteína e antioxidantes específicos.

Do ponto de vista ortomolecular, esta é uma inferência causal em ação: a remoção de toxinas a montante → função mitocondrial se recupera → os sintomas desaparecem.

Esperar por um estudo randomizado de exposição a toxinas não é ciência, é paralisia por metodologia.

13. Modelagem causal: um caminho melhor a seguir

Um modelo causal levanta uma questão diferente: quais mecanismos ligam a intervenção → bioquímica → o resultado clínico? Em vez de calcular a média das diferenças, ele abraça a individualidade, usando **marcadores bioquímicos, raciocínio mecanicista e probabilidade bayesiana** para inferir causa e efeito de vários fluxos de evidências [\[60,61\]](#).

Essa abordagem reflete como os médicos realmente pensam. Quando a deficiência de vitamina D se correlaciona com disfunção imunológica, estresse oxidativo e resultados ruins, e a suplementação restaura a função, isso é *inferência causal*, não coincidência. Quando o jejum melhora a sensibilidade à insulina em todas as culturas, não precisamos de um ECR de 10 anos para acreditar em nossos olhos [\[62,63\]](#).

14. Medicina Ortomolecular como Modelo de Evidência do Mundo Real

A medicina ortomolecular pratica a modelagem causal há décadas, muito antes de o termo se tornar moda [\[64\]](#). Analisamos a individualidade bioquímica, corrigimos deficiências mensuráveis e acompanhamos os resultados. A lógica é transparente, reproduzível e biologicamente sólida. Vitamina C em altas doses, otimização da vitamina D, terapia com niacina, nutrição cetogênica e com baixo teor de carboidratos seguem caminhos mecanicistas que podem ser medidos e previstos [\[52,65\]](#).

Esta é *uma evidência do mundo real*: baseada na causa raiz, eticamente sólida e centrada no paciente. Ele valoriza a fisiologia sobre as estatísticas, a cura sobre o teste de hipóteses. Ironicamente, é mais científico do que o ritual de randomização divorciado da biologia.

15. Um apelo para recuperar a ciência da estatística

A ciência deve ser um método de descoberta, não um sacerdócio de valores. Os ECRs têm seu lugar, para aprovação de medicamentos, eficácia de curto prazo ou triagem de toxicidade, mas não como o árbitro supremo da verdade [\[12\]](#). Quando a metodologia se torna ideologia, a medicina perde a humildade e a humanidade.

É hora de recuperar as evidências como um continuum:

- **Plausibilidade mecanicista** (bioquímica, fisiologia)
- **Observação clínica** (pacientes reais, resultados reais)
- **Validação estatística** (quando apropriado e ético)

A medicina integrativa e ortomolecular incorpora essa hierarquia. Partimos do mecanismo, confirmamos com a experiência e refinamos com os dados, e não o contrário.

16. Conclusão

A falha não está na randomização em si, mas em seu **monopólio da verdade**. Ao entronizar os ECRs como a única evidência válida, a medicina moderna se cegou para a biologia, nutrição e bom senso. É hora de passar da randomização para a razão, do controle para a compreensão, da estatística para a causalidade.

A saúde não é aleatória. Nossa evidência também não deveria ser.

Sobre o promotor

Richard Z. Cheng, MD, Ph.D. - *Editor-chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular*

O Dr. Cheng é um médico certificado pelo conselho baseado nos EUA, treinado pelo NIH e especializado em terapia integrativa do câncer, medicina ortomolecular, medicina funcional e antienvelhecimento. Ele mantém práticas ativas nos Estados Unidos e na China.

Membro da Academia Americana de Medicina Antienvelhecimento e membro do Hall da Fama da Sociedade Internacional de Medicina Ortomolecular, o Dr. Cheng é um dos principais defensores de estratégias de saúde baseadas em nutrição e causa raiz. Ele também atua como revisor especialista do Conselho de Examinadores Médicos da Carolina do Sul e co-fundou a China Low Carbohydrate Medicine Alliance e a International Society of Metabolic Oncology.

O Dr. Cheng oferece **serviços de consulta de Medicina Ortomolecular Integrativa online**.



Siga seus insights mais recentes no Substack: <https://substack.com/@rzchengmd>

Referências

1. Concato, J.; Shah, N.; Horwitz, R.I. Ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e a hierarquia dos projetos de pesquisa. N Engl J Med 2000, 342, 1887-1892, doi: [10.1056/NEJM200006223422507](https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507).
2. Bothwell, L.E.; Podolsky, S.H. O surgimento do ensaio clínico randomizado. N Engl J Med 2016, 375, 501-504, doi: [10.1056/NEJMp1604635](https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635).
3. Oliveira, D.W.; Lexchin, J.R. Pesquisa e Desenvolvimento Farmacêutico: O que ganhamos com todo esse dinheiro? BMJ 2012, 345, e4348, doi: [10.1136/bmj.e4348](https://doi.org/10.1136/bmj.e4348).
4. Anjo, M. A verdade sobre as empresas farmacêuticas | Grupo Editorial Random House. <https://www.penguinrandomhouse.com/books/3901/the-truth-about-the-drug-companies-by-marcia-angell-md/>
5. Joyner, M.J.; Paneth, N. Sete perguntas para medicina personalizada. JAMA 2015, 314, 999-1000, doi: [10.1001/jama.2015.7725](https://doi.org/10.1001/jama.2015.7725).

6. Rothwell, P.M. Validade Externa de Ensaios Clínicos Randomizados: "A quem se aplicam os resultados deste estudo?" Lancet 2005, 365, 82-93, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17670-8).
7. Wasserstein, R.L.; Lazar, N.A. A declaração da ASA sobre os valores P: contexto, processo e finalidade. O estatístico americano 2016.
8. Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Williams, P.T.; Bhanpuri, Nova Hampshire; Oliveira, A.L.; Campbell, W.W.; Hazbun, T.L.; Volk, BM; McCarter, J.P.; Phinney, Dakota do Sul; et al. Eficácia e segurança de um novo modelo de atendimento para o manejo do diabetes tipo 2 em 1 ano: um estudo aberto, não randomizado e controlado. Diabetes Ther 2018, 9, 583-612, doi: [10.1007/s13300-018-0373-9](https://doi.org/10.1007/s13300-018-0373-9).
9. Riordan, H.D.; Hunninghake, R.B.; Riordan, New Hampshire; Jackson, J.J.; Meng, X.; Taylor, P.; Oliveira, J.J.; Oliveira, M.J.; Miranda-Massari, J.R.; Mora, E.M.; et al. Ácido ascórbico endovenoso: protocolo para sua aplicação e uso. PR Health Sci J 2003, 22, 287-290. <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89022715.pdf>
10. Ioannidis, J.P.A. Por que a maioria dos resultados de pesquisas publicadas são falsos. PLoS Med 2005, 2, e124, doi: [10.1371/journal.pmed.0020124](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124).
11. Perla, J.; Mackenzie, D. O livro do porquê: a nova ciência de causa e efeito. Ciência 2018, doi: [10.1126/science.aau9731](https://doi.org/10.1126/science.aau9731).
12. Hernán, M.A.; Robins, J.M. Inferência Causal: E se? CRC Press: Boca Raton, 2025; ISBN 978-1-315-37493-2.
13. Deaton, A.; Cartwright, N. Compreensão e mal-entendido de ensaios clínicos randomizados. Soc Sci Med 2018, 210, 2-21, doi: .
14. Gøtzsche, PC Drogas mortais e crime organizado: como a Big Pharma corrompeu a saúde; Londres, Reino Unido: Radcliffe Publishing, 2013; ISBN 978-1-84619-884-7.
15. Lexchin, J. Aqueles que têm o ouro fazem as evidências: como a indústria farmacêutica distorce os resultados dos ensaios clínicos de medicamentos. Ética Sci Eng 2012, 18, 247-261, doi: [10.1007/s11948-011-9265-3](https://doi.org/10.1007/s11948-011-9265-3).
16. Greenhalgh, T.; Howick, J.; Maskrey, N.; Renaissance Group Medicina Baseada em Evidências Medicina Baseada em Evidências: Um Movimento em Crise? BMJ 2014, 348, g3725, doi: [10.1136/bmj.g3725](https://doi.org/10.1136/bmj.g3725).
17. Cheng, R. Tratamento hospitalar de infecção grave e crítica por COVID-19 com altas doses de vitamina C | Blog do Cheng Center for Integrative Health Disponível online: <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c/> (acessado em 3 de agosto de 2020).
18. Cheng, Richard Z A dose intravenosa precoce e alta de vitamina C pode prevenir e tratar a doença do coronavírus 2019 (COVID-19)? Medicina na descoberta de medicamentos 2020, 5, 100028, doi: [10.1016/j.medidd.2020.100028](https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028).
19. Cheng, R.Z. Da mutação ao metabolismo: análise da causa raiz dos impulsionadores iniciadores do câncer 2025. <https://www.preprints.org/manuscript/202509.0903>

20. Evans, P.; Halliwell, B. Micronutrientes: estado oxidante/antioxidante. *Br J Nutr* 2001, 85 Suppl 2, S67-74. PMID: [11509092](#)
21. Vertuani, S.; Oliveira, A.; Manfredini, S. A Rede Antioxidante e Pró-Antioxidante: Uma Visão Geral. *Curr Pharm Des* 2004, 10, 1677-1694, doi: [10.2174/1381612043384655](#).
22. Gombart, A.F.; Silva, A.; Maggini, S. Uma revisão dos micronutrientes e do sistema imunológico, trabalhando em harmonia para reduzir o risco de infecção. *Nutrientes* 2020, 12, 236, doi: [10.3390/nu12010236](#).
23. Nome, J.J.; Souza, A.C.R.; Carvalho, A.R.; Oliveira, P.S.; Pereira, C.P.M. Zinco, vitamina D e vitamina C: perspectivas para a COVID-19 com foco na integridade da barreira física tecidual. *Frente Nutr* 2020, 7, 606398, doi: [10.3389/fnut.2020.606398](#).
24. Oudemans-van Straaten, H.M.; Homem de Spoelstra-de, A.M.; de Waard, M.C. Vitamina C revisada. *Crit Care* 2014, 18, 460, doi: [10.1186/s13054-014-0460-x](#).
25. Cheng, R.Z. Uma marca registrada da Covid-19: tempestade de citocinas/estresse oxidativo e seu mecanismo integrador. *Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular* 2022, 18(3). <https://orthomolecular.org/resources/omns/v18n03.shtml>
26. Fowler, A.A.; Truitt, J.D.; Hite, D.R.; Morris, P.E.; DeWilde, C.; Priday, A.; Pescador, B.; Oliveira, L.R.; Oliveira, R.; Brophy, D.F.; et al. Efeito da infusão de vitamina C na falência de órgãos e biomarcadores de inflamação e lesão vascular em pacientes com sepse e insuficiência respiratória aguda grave: o ensaio clínico randomizado CITRIS-ALI. *JAMA* 2019, 322, 1261-1270, doi: [10.1001/jama.2019.11825](#).
27. NCI, N. Vitamina C intravenosa (PDQ(r)) - NCI Disponível online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq> (acessado em 11 de outubro de 2025).
28. Concessão, W.B.; Boucher, B.J.; Bhattoa, H.P.; Lahore, H. Por que os ensaios clínicos de vitamina D devem ser baseados em concentrações de 25-hidroxivitamina D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018, 177, 266-269, doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.08.009](#).
29. Grant, W.B. Usando descobertas de estudos observacionais para orientar ensaios clínicos randomizados de vitamina D. *J Intern Med* 2015, 277, 83-86, doi: [10.1111/joim.12260](#).
30. Concessão, W.B. As evidências mais recentes de ensaios de intervenção com vitamina D para desfechos não esqueléticos. *Calcif Tissue Int* 2020, 106, 574-575, doi: [10.1007/s00223-020-00667-6](#).
31. Concessão, W.B.; Boucher, B.J.; Al Anouti, F.; Pilz, S. Comparação de evidências de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos da vitamina D na saúde não esquelética. *Nutrientes* 2022, 14, 3811, doi: [10.3390/nu14183811](#).
32. Holick, M.F. Revisão das diretrizes da vitamina D: uma avaliação crítica da literatura. *Endocr Pract* 2024, 30, 1227-1241, doi: [10.1016/j.eprac.2024.10.011](#).
33. Concessão, W.B.; Wimalawansa, S.J.; Pludowski, P.; Cheng, R.Z. Vitamina D: Benefícios de Saúde Baseados em Evidências e Recomendações para Diretrizes Populacionais. *Nutrientes* 2025, 17, 277, doi: [10.3390/nu17020277](#).

34. Holick, M.F. A pandemia de deficiência de vitamina D e as consequências para a saúde não esquelética: mecanismos de ação. *Mol Aspects Med* 2008, 29, 361-368, doi: [10.1016/j.mam.2008.08.008](https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.008).
35. Ramagopalan, S.V.; Oliveira, A.; Berlanga, A.J.; Maugeri, Nova Jersey; Lincoln, M.R.; Burrell, A.; Handunnetthi, L.; Handel, A.E.; Oliveira, G.; Orton, S.-M.; et al. Um mapa genômico definido por ChIP-Seq da ligação ao receptor de vitamina D: associações com doenças e evolução. *Genoma Res* 2010, 20, 1352-1360, doi: [10.1101/gr.107920.110](https://doi.org/10.1101/gr.107920.110).
36. Concessão, W.B.; Boucher, B.J.; Cheng, R.Z.; Pludowski, P.; Wimalawansa, S.J. Vitamina D e saúde cardiovascular: uma revisão narrativa das evidências para redução de risco. *Nutrientes* 2025, 17, 2102, doi: [10.3390/nu17132102](https://doi.org/10.3390/nu17132102).
37. Jamiliano, A.; Ghalichi, F.; Hamed Kalajahi, F.; Radkhah, N.; Jourabchi, N.; Musazadeh, V.; Amini-Salehi, E.; Zarezadeh, M.; Ostadrahimi, A. O papel da vitamina D nos resultados de terapia intensiva em pacientes com COVID-19: evidências de uma meta-análise geral de estudos intervencionais e observacionais. *Saúde Pública Nutr* 2024, 27, e127, doi: [10.1017/S1368980024000934](https://doi.org/10.1017/S1368980024000934).
38. Yang, J.-M.; Li, Z.-Q.; Zhong, Y.-B.; Xie, H.-Y.; Luo, Y.; Xiao, L.; Liao, J.-H.; Wang, M.-Y. Associação entre vitamina D e resultados relacionados ao COVID-19: uma revisão geral de meta-análises. *Nutr Rev* 2025, 83, 1757-1770, doi: [10.1093/nutrit/nuae225](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae225).
39. Petrelli, F.; Oliveira, S.; Oliveira, K.; Oliveira, M.; Dognini, G.; Oliveira, M.; Oliveira, M.C.; Petro', D.; Oliveira, L.; Rea, C.; Resultados da vitamina D3 e COVID-19: uma revisão geral de revisões sistemáticas e meta-análises. *Antioxidantes (Basel)* 2023, 12, 247, doi: [10.3390/antiox12020247](https://doi.org/10.3390/antiox12020247).
40. Kow, C.S.; Ramachandram, D.S.; Hasan, S.S.; Wong, Z.; Thiruchelvam, K. O impacto da administração de vitamina D na mortalidade em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Inflammofarmacología* 2024, 32, 3205-3212, doi: [10.1007/s10787-024-01564-2](https://doi.org/10.1007/s10787-024-01564-2).
41. Hosseini, B.; El Abd, A.; Ducharme, F.M. Efeitos da suplementação de vitamina D nos resultados relacionados ao COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Nutrientes* 2022, 14, 2134, doi: [10.3390/nu14102134](https://doi.org/10.3390/nu14102134).
42. Lahore, H. 19 Das razões pelas quais os testes de vitamina D falham. *Vitamina D baseada na ciência* 2025. <https://hlahore.substack.com/p/19-of-the-reasons-that-vitamin-d>
43. Villines, T.C.; Kim, A.S.; Oliveira, R.S.; Taylor, A.J. Niacina: Evidência, Uso Clínico e Direções Futuras. *Curr Atheroscler Rep* 2012, 14, 49-59, doi: [10.1007/s11883-011-0212-1](https://doi.org/10.1007/s11883-011-0212-1).
44. Lavigne, P.M.; Karas, R.H. O estado atual da niacina na prevenção de doenças cardiovasculares: uma revisão sistemática e meta-regressão. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61, 440-446, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.030).
45. Al-Mohaissen, M.A.; Pun, Carolina do Sul; Frohlichj, J.J. Niacina: dos mecanismos de ação aos usos terapêuticos. *Mini Revisões em Química Medicinal* 2010, 10, doi: [10.2174/138955710791185046](https://doi.org/10.2174/138955710791185046).

46. Sauve, AA NAD⁺ e vitamina B3: do metabolismo às terapias. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324, 883-893, doi: [10.1124 / jpet.107.120758](https://doi.org/10.1124/jpet.107.120758).
47. Pesquisadores AIM-HIGH; Boden, W.E.; Probstfield, J.L.; Silva, T.; Oliveira, B.R.; Desvignes-Nickens, P.; Koprowicz, K.; McBride, R.; Teo, K.; Weintraub, W. Niacina em pacientes com baixos níveis de colesterol HDL recebendo terapia intensiva com estatinas. N Engl J Med 2011, 365, 2255-2267, doi: [10.1056/NEJMoa1107579](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579).
48. Grupo Colaborativo HPS2-THRIVE; Raio de terra, M.J.; Haynes, R.; Hopewell, J.C.; Oliveira, S.; Aung, T.; Tomson, J.; Wallendszus, K.; Craig, M.; Jiang, L.; et al. Efeitos da niacina de liberação prolongada com laropirant em pacientes de alto risco. N Engl J Med 2014, 371, 203-212, doi: [10.1056/NEJMoa1300955](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955).
49. Carter, S. Origens da medicina ortomolecular. Integr Med (Encinitas) 2019, 18, 76-77. PMID: [PMC7217386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3217386/)
50. Hoffer, A.; Osmond, H.; Smythies, J. Esquizofrenia; uma nova abordagem. II. Resultado de um ano de pesquisa. J Ment Sci 1954, 100, 29-45, doi: [10.1192 / bjp.100.418.29](https://doi.org/10.1192/bjp.100.418.29).
51. Hoffer, L. Psiquiatria ortomolecular: o que Abram Hoffer faria? Jornal de Medicina Otomolecular 2014, 29:2, 54-66. <https://isom.ca/wp-content/uploads/Orthomolecular-Psychiatry-What-Would-Abram-Hoffer-Do-29.2.pdf>
52. Pauling, L. Psiquiatria ortomolecular. Variar as concentrações de substâncias normalmente presentes no corpo humano pode controlar a doença mental. Ciência 1968, 160, 265-271, doi: [10.1126/science.160.3825.265](https://doi.org/10.1126/science.160.3825.265).
53. Fortino, N. Niacina e esquizofrenia: história e oportunidade. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular 2014, 10(18). <https://orthomolecular.org/resources/omns/v10n18.shtml>
54. Lipton, MA; Proibição, T.A.; Kane, F.J.; Levine, J.; Mosher, L.R.; Wittenborn, R. TERAPIA ORTOMOLECULAR E MEGAVITAMÍNICO EM PSIQUIATRIA. https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Directories/Library-and-Archive/task-force-reports/tfr1973_Megavitamin.pdf
55. Megavitaminas e terapia ortomolecular em psiquiatria. Nutr Rev 1974, 32, suppl 1: 44-47, doi: [10.1111 / j.1753-4887.1974.tb05190.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1974.tb05190.x).
56. Athinarayanan, S.J.; Adams, R.N.; Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Bhanpuri, Nova Hampshire; Campbell, W.W.; Oliveira, J.S.; Phinney, Dakota do Sul; McCarter, JP Efeitos a longo prazo de uma nova intervenção de cuidados remotos contínuos, incluindo cetose nutricional para o tratamento do diabetes tipo 2: um ensaio clínico não randomizado de 2 anos. Front Endocrinol (Lausanne) 2019, 10, 348, doi: [10.3389/fendo.2019.00348](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348).
57. Tay, J.; Thompson, CH; Luscombe-Marsh, Dakota do Norte; Wycherley, T.P.; Oliveira, M.; Buckley, J.D.; Wittert, G.A.; Yancy, W.S.; Brinkworth, G.D. Efeitos de uma dieta com restrição calórica com baixo teor de carboidratos, alto teor de gordura insaturada / baixo teor de gordura saturada versus uma dieta rica em carboidratos e baixo teor de gordura no diabetes tipo 2: um ensaio clínico randomizado de 2 anos. Diabetes Obes Metab 2018, 20, 858-871, doi: [10.1111/dom.13164](https://doi.org/10.1111/dom.13164).

58. Saslow, L.R.; Daubenmier, J.J.; Moskowitz, J.T.; Kim, S.; Murphy, E.J.; Phinney, Dakota do Sul; Ploutz-Snyder, R.; Goldman, V.; Cox, R.M.; Pedreiro, A.E.; et al. Resultados de doze meses de um ensaio clínico randomizado de uma dieta moderada em carboidratos versus muito baixa em carboidratos em adultos com sobrepeso com diabetes mellitus tipo 2 ou pré-diabetes. *Nutr Diabetes* 2017, 7, 304, doi: [10.1038 / s41387-017-0006-9](https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9).
59. McKenzie, A.L.; Athinarayanan, S.J.; Van Tieghem, M.R.; Volk, B.M.; Roberts, C.G.P.; Adams, R.N.; Oliveira, J.S.; Phinney, Dakota do Sul; Hallberg, S.J. Efeitos de 5 anos de um novo modelo de atendimento remoto contínuo com terapia nutricional restrita a carboidratos, incluindo cetose nutricional no diabetes tipo 2: um estudo de extensão. *Diabetes Res Clin Pract* 2024, 217, 111898, doi: [10.1016/j.diabres.2024.111898](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111898).
60. Pearl, Diagramas Causais da Judéia para Pesquisa Empírica | Biometrika | Acadêmico de Oxford. *Biometrika*, dezembro de 1995, 82. <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/82/4/669/251647>
61. Hernán, M.A. A palavra C: Eufemismos científicos não melhoram a inferência causal a partir de dados observacionais. *Am J Saúde Pública* 2018, 108, 616-619, doi: [10.2105 / AJPH.2018.304337](https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304337).
62. Longo, V.D.; Panda, S. Jejum, ritmos circadianos e alimentação com restrição de tempo em uma vida saudável. *Cell Metab* 2016, 23, 1048-1059, doi: [10.1016/j.cmet.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001).
63. Ludwig, D.S.; Ebbeling, C.B. O modelo de obesidade por carboidratos e insulina: além de "calorias que entram, calorias que saem". *JAMA Intern Med* 2018, 178, 1098-1103, doi: [10.1001/jamainternmed.2018.2933](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933).
64. Hoffer, A. *Medicina Ortomolecular para Médicos*; Keats Pub.: New Canaan, Connecticut, 1989; ISBN 978-0-87983-390-9.
65. Levy, T.E. *Vitamina C, doenças infecciosas e toxinas*; Corporação Xlibris LLC, 2002; ISBN 978-1-4628-3652-9