



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE FISIOTERAPIA

NAIARA DE SOUZA SANTOS

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE  
ANANDAMIDA EM HUMANOS SAUDÁVEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E  
META-ANÁLISE**

Araranguá

2021

NAIARA DE SOUZA SANTOS

**O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO NOS NÍVEIS CIRCULANTES DE ANANDAMIDA EM HUMANOS SAUDÁVEIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal de Santa Catarina, pesquisa a ser desenvolvida pela discente Naiara de Souza Santos na disciplina de trabalho de conclusão de curso II.

Orientador: Prof. Dr. Aderbal Silva Aguiar Júnior

Araranguá,

2021.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Santos, Naiara  
O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO NOS NÍVEIS  
CIRCULANTES DE ANANDAMIDA EM HUMANOS SAUDÁVEIS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE / Naiara Santos ;  
orientador, Aderbal Silva Aguiar Júnior , 2021.  
46 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, , Programa de Pós-Graduação em , Florianópolis,  
2021.

Inclui referências.

1. . 2. Exercício Físico. 3. Anandamida. 4.  
Endocanabinoides. 5. Revisão sistemática. I. , Aderbal  
Silva Aguiar Júnior. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em . III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus por me proporcionar a oportunidade de viver uma das maiores e melhores experiências da minha vida.

Ao meu avô Jovino e minha mãe Catiane, que sempre estiveram torcendo por mim lá do céu.

Ao meu pai e minha vó que foram minha força e motivação nos melhores e piores momentos.

À minha tia Cláudia, meu tio Amauri e minha prima Yasmim que sempre me incentivaram a seguir os meus sonhos.

Aos meus avós maternos e todos os meus familiares que sempre estiveram orando por mim e acreditando na minha capacidade.

Ao meu grande professor e orientador Aderbal Silva Aguiar Júnior, por todos os ensinamentos, incentivos e oportunidades.

À minha amiga Viviane José de Oliveira Bristot por me permitir contribuir para o seu trabalho e por ter me ensinado tantas coisas durante esses anos.

Agradeço a todos os autores que contribuíram para construção desse trabalho, professor Aderbal Silva Aguiar Júnior, professora Melina Hauck, Giorgio Poletto e a grande autora deste trabalho Viviane José de Oliveira Bristot.

À minha amiga Ana Cristina de Bem Alves, por ter me dado todo suporte e auxílio nos meus primeiros passos dentro do laboratório.

Agradeço aos meus amigos do LABIOEX, por todos os ensinamentos e experiências trocadas.

Aos meus amigos de turma, que fizeram essa trajetória ser mais leve, que me deram suporte familiar, carinho e amor.

À UFSC por me proporcionar a permanência em Araranguá me dando a oportunidade de concluir a graduação.

Aos meus amigos de Itapema por acreditarem na minha capacidade e pelo incentivo durante essa jornada.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro como bolsista PIBIC.

## RESUMO

O sistema endocanabinoide é caracterizado pela atuação de endocanabinoides, compostos de derivados lipídicos, de forma retrógrada no neurônio pré-sináptico, permitindo a atuação na liberação de alguns neurotransmissores (FREITAS; ISAAC; MALCHER-LOPES; DIAZ et al., 2018; PIOMELLI, 2003). No exercício, os endocanabinoides são liberados de acordo com a intensidade, e podem atuar também no sistema nervoso central (SNC), levando a efeitos como a sensação de bem-estar e diminuição da ansiedade. Além disso, os endocanabinoides podem levar a uma melhora do desempenho e aumento da tolerância a fadiga, estando também relacionados à regeneração muscular (HEYMAN; GAMELIN; AUCOUTURIER; DI MARZO, 2012; SCHONKE; MARTINEZ-TELLEZ; RENSEN, 2020). **Objetivo:** determinar o efeito do exercício agudo sobre os níveis circulantes de anandamida (AEA) em humanos saudáveis, através de uma revisão sistemática e meta-análise de artigos selecionados, até março de 2021, das plataformas PubMed, EMBASE, Web of Science, CINAHL, SPORTDiscus e Scopus. **Métodos:** Os artigos selecionados foram experimentais ou quase experimentais, com publicação até março de 2021. A busca ocorreu através de termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e palavras de texto livre, incluindo "exercise", "exercise, physical", "exercise training", "physical activity", "endocannabinoids", "anandamide", "AEA", "n-arachidonylethanolamide", "adult", "young adult" e "middle aged". **Resultados:** Nossos resultados sugerem que exercício do tipo corrida e ciclismo tendem a aumentar o nível de AEA, apesar de não apresentar um aumento substancialmente significativo. Além disso, dois estudos mostraram que intensidades leve e moderada são superiores para aumentar os níveis de AEA e que intervenções de exercícios intensos não favorecem seu aumento. **Conclusão:** O aumento de AEA não foi significativo quando comparado período de repouso e exercício. Devido ao moderado risco de viés, faz-se necessário que novos estudos com amostras maiores com desenho randomizado controlado, sejam feitos para comparar os achados. Essa revisão sistemática com meta-análise mostrou que o exercício físico agudo moderado aumenta os níveis circulantes de endocanabinoides, com exceção do exercício do tipo caminhada ou corrida intensa, ciclismo moderado ou intenso e leg press leve e intenso.

**Palavras-chave:** Exercício. Atividade física. Endocanabinoides. Anandamida. N-arachidonylethanolamide. Sistema endocanabinoide. Nível de endocanabinoide no sangue. Revisão sistemática.

## ABSTRACT

The system is characterized by the action of endocannabinoids, composed of lipid derivatives, in a retrograde way in the presynaptic neuron, allowing the action in the release of some neurotransmitters (FREITAS; ISAAC; MALCHER-LOPES; DIAZ et al., 2018; PIOMELLI, 2003). In exercise, endocannabinoids are released according to the intensity, and may also act on the central nervous system CNS, leading to effects such as a feeling of well-being decreased anxiety. In addition, endocannabinoids can lead to improved unemployment and increased fatigue tolerance, and are also related to muscle regeneration (HEYMAN; GAMELIN; AUCOUTURIER; DI MARZO, 2012; SCHONKE; MARTINEZ-TELLEZ; RENSEN, 2020). **Objective:** to determine the effect of acute exercise on circulating anandamide levels in healthy humans, through a systematic review and meta-analysis of selected articles, until March 2021, of the platforms Pubmed, EMBASE, Web of Science, CINAHL, Sportdiscus and Scopus. **Methods:** The selected articles were experimental or quasi-experimental, with publication until March 2021. The search occurred through Medical Subject Headings (Mesh) terms and text words including "exercise", "exercise, physical", "exercise training", "physical activity", "endocannabinoids", "anandamide", "AEA", "n-arachidonoyl ethanolamide", "adult", "young adult" e "middle aged". **Results:** Our results suggest that running and cycling exercise tend to increase the level of AEA, although it does not show a substantially significant increase. In addition, two studies have shown that mild and moderate intensities are higher to increase AEA levels and that intense exercise interventions do not favor their increase. **Conclusion:** The increase of AEA was not significant when compared period of rest and exercise. Due to the moderate risk of bias, it is necessary that new studies with larger samples with randomized controlled design be made to compare the findings. This systematic review with meta-analysis showed that moderate acute exercise increases circulating levels of endocannabinoids, with the exception of walking or intense running exercise, moderate or intense cycling and light and intense press Leg.

**Keywords:** Exercise. Physical activity. Endocannabinoids. Anandamide. N arachidonoyl ethanolamine. Endocannabinoid system. Endocannabinoid blood level. Systematic review..

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.....  | 19 |
| <b>Figura 2</b> - Risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés para estudos randomizados (Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials, RoB 2) com o resultado avaliado AEA ..... | 33 |
| <b>Figura 3</b> – Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para séries de casos / estudos não controlados (JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series).....       | 34 |
| <b>Figura 4</b> – Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta de risco de viés em estudos de intervenção não randomizados (Risk Of Bias In Nonrandomized Studies of Interventions, ROBINS-I).....           | 36 |
| <b>Figura 5</b> – Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação entre os efeitos do exercício aeróbico e repouso sobre os níveis circulantes de AEA.....  | 37 |
| <b>Figura 6</b> - Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação de duas intervenções concorrentes de exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.....   | 37 |
| <b>Figura 7</b> - Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação dos valores basais e pós exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.....   | 38 |
| <b>Figura 8</b> - Forest plot dos resultados da meta-análise com análise de sensibilidade por modalidade, comparação dos valores basais e pós-exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.....   | 39 |

## **LISTA DE TABELAS**

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Formulário de extração de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....   | 18 |
| Tabela 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática, estratificado por tipo de intervenção e em ordem alfabética..... | 15 |
| Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos incluídos na revisão sistemática, estratificado por tipo de intervenção e em ordem alfabética.....  | 18 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AEA**- anandamida ou n-araquidoniletanolamida

**2-AG**- 2-araquidonilglicerol

**CB1R** - receptor canabinóide tipo 1

**CB2R** - receptor canabinóide tipo 2

**CINAHL**- Cumulative index to nursing and allied health literature

**ECR** - ensaios clínicos randomizados controlados

**FAAH** - fatty acid amide hydrolase

**MeSH** - Medical subject headings

**PICOS** - Population-Intervention-Comparison-Outcomes-Study

**PRISMA** - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyse

**PROSPERO** - International prospective register of ongoing systematic reviews

**Proteína G** - G protein-coupled membrane receptor, GPCR

**PubMed** - US National Library of Medicine

**TRPV1** - Transient receptor potential vanilloid subtype

## SUMÁRIO

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>1.INTRODUÇÃO</b>                   | <b>12</b> |
| 1.1 OBJETIVO                          | 14        |
| <b>2.METODOLOGIA</b>                  | <b>15</b> |
| 2.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE         | 15        |
| 2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA               | 16        |
| 2.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS                | 16        |
| 2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS        | 16        |
| 2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS                 | 17        |
| <b>3. RESULTADOS</b>                  | <b>19</b> |
| 3.1 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS        | 33        |
| 3.2 ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE | 36        |
| <b>4. DISCUSSÃO</b>                   | <b>40</b> |
| <b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>        | <b>42</b> |
| <b>REFERENCIAS</b>                    | <b>43</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a identificação do canabinóide, grandes avanços na pesquisa foram feitos para melhor compreensão e aprofundamento do sistema biológico dos endocanabinoides. O sistema é caracterizado pela atuação de endocanabinoides, compostos de derivados lipídicos, de forma retrógrada no neurônio pré-sináptico, permitindo a atuação na liberação de alguns neurotransmissores (FREITAS; ISAAC; MALCHER-LOPES; DIAZ et al., 2018; PIOMELLI, 2003). Apesar da identificação de outros componentes dessa via, os principais protagonistas desse sistema atualmente, são a anandamida ou n-araquidoniletanolamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol 2-AG, liberados de acordo com a demanda. Portanto, não são armazenados em vesículas como outros neuromoduladores (DEVANE; HANUS; BREUER; PERTWEE et al., 1992; MATSUDA; LOLAIT; BROWNSTEIN; YOUNG et al., 1990) . Os principais receptores desse sistema são o receptor canabinóide tipo 1 (CB1R) presente no SNC e, receptor tipo 2 (CB2R) presente na periferia, ambos acoplados à proteína G (*G protein-coupled membrane receptor*, GPCR) e inicialmente identificados como os receptores ativados pelo princípio ativo da maconha (MCFARLAND; BARKER, 2004; ZOU; KUMAR, 2018).

A anandamida é caracterizada como um agonista endógeno dos receptores canabinóides e também pode atuar de forma anterógrada (HASPULA; CLARK, 2020). A síntese de AEA dependentes de n-ácil-fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) e sua degradação é dependente da enzima hidrolase de amidas ácidos graxos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH) (DI MARZO, 2018). Hoje, sabe-se que a ação de AEA pode modular e ativar mastócitos, inibir canais de cálcio e potássio, inibir secreção de hormônios e atividade tumoral (CABRAL et al., 1995; WENGER et al., 1995; FACCI et al., 1995 ). Além da sua atuação nos receptores CB1 e CB2, a AEA pode atuar também no receptor TRPV-1, que potencialmente pode ser responsável pelos efeitos de vasodilatação e analgesia (O'SULLIVAN, 2016; ZYGMUNT; ERMUND; MOVAHED; ANDERSSON et al., 2013).

Os endocanabinoides são produzidos no sistema nervoso central e também periférico, estão presentes nos astrócitos, micróglia, células-tronco neurais, músculo, células do sangue, coração, intestino, fígado, tecido adiposo e pâncreas (CARRERA; TOMBERLIN; KURTZ; KARAKAYA et al., 2020; HILLARD, 2018; ODDI; SCIPIONI; MACCARRONE, 2020). Esse grupo de neuromoduladores pode atuar em diferentes processos, sejam eles comportamentais e

fisiológicos, como já citados na literatura seus benefícios para ansiedade, depressão, humor, dor, memória, apetite, e na atividade física (CHARYTONIUK; ZYWNO; KONSTANTYNOWICZ-NOWICKA; BERK et al., 2020; DI LIEGRO; SCHIERA; PROIA; DI LIEGRO, 2019; LOPRINZI; ZOU; LI, 2019). No sistema músculo esquelético, os endocanabinoides podem levar a uma melhora do desempenho e aumento da tolerância a fadiga, estando também relacionados à regeneração muscular (HEYMAN; GAMELIN; AUCOUTURIER; DI MARZO, 2012; SCHONKE; MARTINEZ-TELLEZ; RENSEN, 2020). No exercício, os endocanabinoides são liberados de acordo com a intensidade, e podem atuar também no sistema nervoso central (SNC), levando a efeitos como a sensação de bem-estar e diminuição da ansiedade. Essas e outras alterações centrais que podem ocorrer após o exercício físico, principalmente em exercícios aeróbicos de longa duração, são conhecidos como o “barato do corredor” (ANTUNES, H. K. M.; LEITE, G. S. F.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al., 2016; SIEBERS; BIEDERMANN; BINDILA; LUTZ et al., 2021).

Os estudos realizados até o presente momento, apresentaram algumas inconsistências sobre os efeitos do exercício nos níveis circulantes de anandamida, como por exemplo, resultados com diminuição de AEA após exercício aeróbico de membros superiores (HUGHES; PATTERSON, 2020; STENSSON; GRIMBY-EKMAN, 2019). Diante dessas discordâncias, a presente revisão sistemática e meta-análise tem como finalidade abordar a intensidade do exercício, tipo de exercício, duração e seus efeitos sobre os níveis circulantes de anandamida, pois uma melhor compreensão desses fatores ajudará a explicar os resultados contraditórios encontrados na literatura e determinar o efeito do exercício físico agudo nos níveis circulantes de EAE em humanos saudáveis.

## 1.1 OBJETIVO

A presente revisão sistemática e meta-análise tem por objetivo sintetizar sistematicamente evidências seguindo uma metodologia padronizada de protocolo de revisão previamente detalhado, identificando as evidências que avaliaram endocanabinoides circulantes em resposta ao exercício agudo em humanos saudáveis, de forma pareada, independente e cega. Por meio de ferramentas apropriadas, também aplicar avaliação do risco de viés das evidências desses estudos e realizar uma comparação dos resultados obtidos através de técnicas estatísticas para comparação de dados.

## **2. METODOLOGIA**

Esta revisão segue a declaração dos itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse, PRISMA) (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON et al., 2021) e o manual da Cochrane para intervenções sistemáticas (Cochrane Handbook for Systematic of Intervenes, Versão 6, 2019) (HIGGINS; THOMAS; CHANDLER; CUMPSTON; LI; PAGE; WELCH, 2019). O protocolo foi registrado no registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas em andamento (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews, PROSPERO) (número de registro: CRD42020202886) e submetido para publicação.

### **2.1 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE**

Critérios de elegibilidade conforme a população, intervenção, comparação, resultados e tipo de estudo (Population-Intervention-Comparison-Outcomes-Study, PICOS):

#### **2.1.1 POPULAÇÃO**

Foram incluídos estudos sem restrição de gênero e etnia, treinados ou não, com adultos maiores de 18 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Estudos que realizaram alguma intervenção de doença, também foram considerados quando apresentavam semelhança entre os grupos (MCKENZIE; BRENNAN; RYAN; THOMSON; JOHNSTON; THOMAS, 2020). Foram excluídos os estudos que não forneceram orientações previamente ao dia do teste, intervenção sobre alimentação e exercício, estudos com sujeitos não saudáveis e/ou fatores que poderiam interferir, como o uso de psicotrópicos nos últimos sete dias.

#### **2.1.2 TIPO DE ESTUDO**

Foram incluídos estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados controlados - ECR- ou não controlados) ou quase experimentais e excluídos, estudos observacionais e revisões sistemáticas

## 2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine (PubMed), EMBASE, Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), SPORTDiscus e Scopus, sem limitações de idioma e publicado até março 2021. As pesquisas de estudos não publicados (literatura cinza) foram conduzidas usando OPEN GREY, Biblioteca Digital em Rede de Teses e Dissertações e ProQuest para identificar qualquer informação adicional. Foram realizadas diferentes combinações em termos de cabeçalhos de assuntos médicos (Medical Subject Headings, MeSH) e palavras de texto livre e operadores booleanos, incluindo: "exercise", "exercise, physical", "exercise training", "physical activity", "endocannabinoids", "anandamide", "AEA", "arachidonoylethanolamide", "adult", "young adult" e "middle aged".

## 2.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os títulos e resumos foram avaliados e rotulados como concordâncias / discordâncias em uma plataforma específica para autores de revisões sistemáticas (Rayan) (OUZZANI; HAMMADY; FEDOROWICZ; ELMAGARMID, 2016). A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores (VB e GP) de forma independente e cega. Quando os resumos não forneciam informações suficientes para serem elegidos, eram lidos na íntegra. Eventuais inconsistências entre os revisores quanto à seleção foram resolvidas por um terceiro pesquisador (ASAJr) que decidiu.

## 2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés para estudos randomizados (Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials, RoB 2), versão para estudos paralelos e crossover, conforme o delineamento do estudo (STERNE; SAVOVIĆ; PAGE; ELBERS et al., 2019). Os estudos são avaliados por domínio e cada domínio visa obter informações que são relevantes para o risco de viés, classificando em baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés.

Os estudos clínicos não controlados foram avaliados pela ferramenta crítica para série de casos do Joanna Briggs Institute (critical appraisal checklist for case series the Joanna Briggs Institute, JBI), uma organização semelhante à Cochrane de pesquisa em saúde baseada em evidência (MOOLA; MUNN; TUFANARU; AROMATARIS; SEARS; SFETCU; CURRIE; LISY; QURESHI; MATTIS; MU, 2020). Os itens da ferramenta estão relacionados ao risco de viés, garantia de relatórios e análises estatísticas adequadas.

A ferramenta de risco de viés em estudos de intervenção não randomizados (Risk Of Bias In Nonrandomized Studies of Interventions, ROBINS-I) foi utilizada para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados/ quase experimentais (STERNE; HERNÁN; REEVES; SAVOVIĆ et al., 2016). Sendo classificado como sem informação, baixo risco, moderado, grave ou crítico para um entendimento completo dos pontos fortes e fracos das evidências.

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois avaliadores independentemente, e quaisquer diferenças foram resolvidas por discussão e consenso.

## 2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Um formulário de extração de dados elaborado no Microsoft Excel foi especificamente desenvolvido para esta revisão (Tabela 1). Os dados extraídos foram preenchidos por dois revisores de forma independente com cegamento, incluindo detalhes sobre a publicação, desenho do estudo, características da população / intervenção e os resultados. Após a leitura dos artigos incluídos, foram extraídos dados adicionais quando considerados essenciais para a interpretação e aplicabilidade dos resultados; por exemplo, os métodos usados para analisar os endocanabinoide

Tabela 1 - Formulário de extração de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

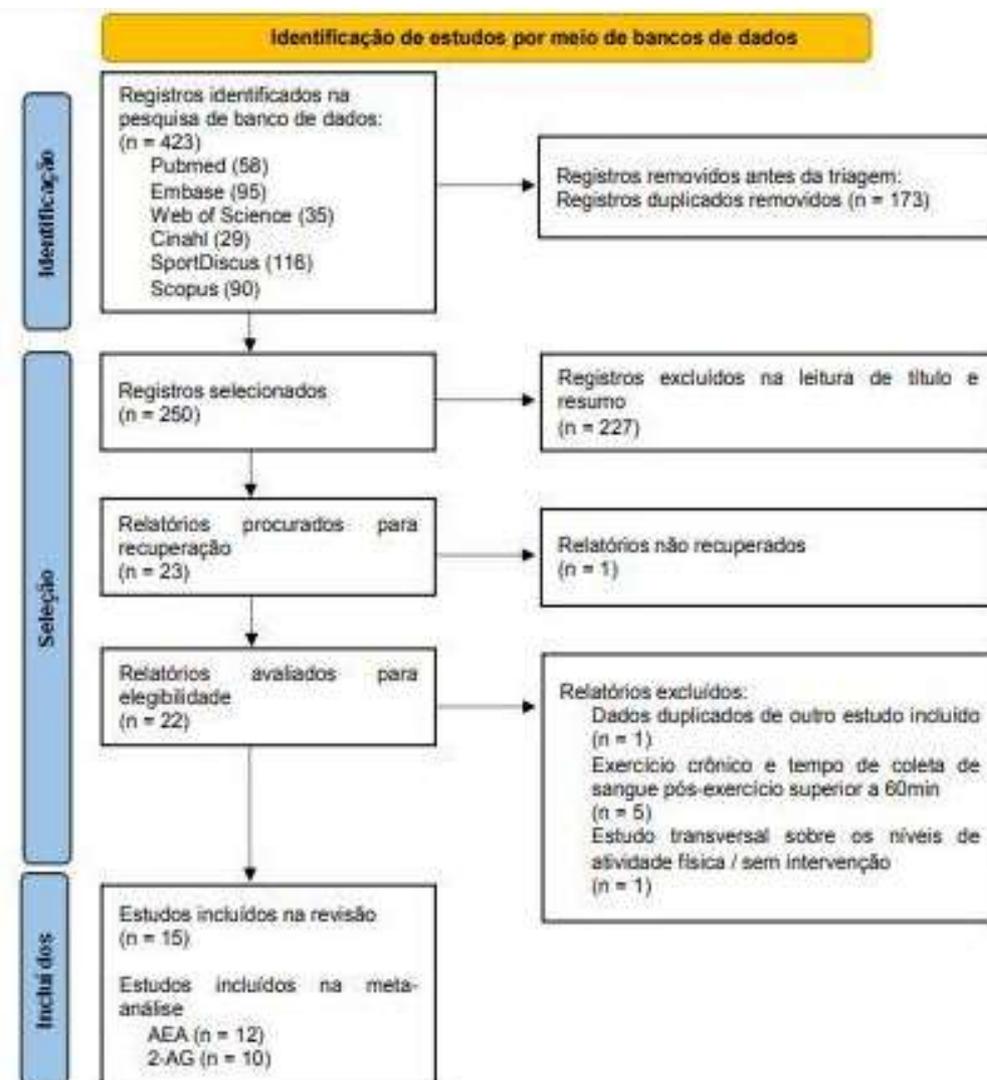
|   |   |
|---|---|
| <b>Detalhes publicação</b>                                | Título, primeiro autor, país de investigação, ano publicação, periódico, linguagem publicada.   |
| <b>Design do estudo   Grupo/Intervenção analisado</b>     | Estudos experimentais ou quase experimentais<br>Grupo controle de estudos intervencionistas de doenças ou fatores de risco/grupo intervenção.   |
| <b>Características população</b>                          | · Fonte, tamanho amostral, critério elegibilidade, orientações pré-teste, sexo (%), idade [anos, média e desvio padrão (total amostral e/ou por grupo)], índice de massa corporal (IMC, kg/m <sup>2</sup> ).<br>· Nível de atividade física (treinado/não treinado), condição de saúde.   |
| <b>Mensuração Endocanabinoide</b>                         | · Endocanabinoide, unidade de medida, parte do sangue (plasma/soro), estado alimentado ou jejum.<br>· Tempo coleta de sangue pós-exercício (min) e técnica extração e quantificação 2-AG e AEA.   |
| <b>Características intervenção e Desenho experimental</b> | · Número de participantes em cada grupo, tipo de intervenção (aeróbico, resistência muscular), modalidade/equipamento utilizado intervenção/ Método para determinar intensidade.<br>· Protocolo [método de prescrição e intensidade (lactato, % frequência cardíaca de pico (FC de pico), FC de reserva (Karvonen), limiares ventilatórios no teste cardiopulmonar, potência (Watt) e uma repetição máxima (1RM), sensação subjetiva de esforço (Borg), outros), duração sessão (min), número de sessões experimentais, intervalo entre as sessões/período wash-out]. |
| <b>Comparador</b>   | · Repouso, intervenção concorrente ou linha de base.  |
| <b>Resultados</b>   | Níveis circulantes endocanabinoides<br>Dados resumidos para cada grupo, diferença entre os grupos e/ou basal e pós-intervenção (média e desvio padrão, valores de P, intervalo interquartil, erro padrão, intervalo de confiança).  |

Fonte: autoral (2021)

### 3. RESULTADOS

Quinze artigos originais foram incluídos para revisão sistemática, 12 na meta-análise para AEA. O valor do teste concordância de Kappa (k) entre avaliadores foi de 0,93 ( $P < 0,001$ ). Um estudo foi relatado em duas publicações (CROMBIE; BRELENTHIN; HILLARD; KOLTYN, 2018a; KOLTYN; BRELENTHIN; COOK; SEHGAL et al., 2014), o estudo com resultados e métodos mais detalhados foi selecionado (KOLTYN; BRELENTHIN; COOK; SEHGAL et al., 2014).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise



Fonte: autoral (2020)

Um total de 271 indivíduos saudáveis foram incluídos na revisão sistemática (Tabela 2), 56% (n=153) treinado ou ativo, faixa etária de 21 a 61 anos, índice de massa corporal (IMC) de 22 a 26 e as mulheres representaram 38,7% (n=105) dos participantes. O tamanho da amostra variou de 6 a 58 (média de 12), com apenas um estudo com mais de 50 participantes. Cinco estudos investigaram exclusivamente exercícios em uma amostra composta por pessoas saudáveis e 10 estudos incluíram grupos com indivíduos saudáveis e grupos com condições diversas (sintomas de dependência de exercício, restrição de tempo de sono, transtorno de estresse pós-traumático, outros mamíferos, outras atividades recreacionais, administração de antagonista opioide ou restrição de fluxo sanguíneo). Destes, foram considerados para análise qualitativa e quantitativa apenas os grupos com indivíduos saudáveis. Em relação ao tipo de estudo, 10 estudos incluídos são experimentais, controlado e não controlado e 5 estudos quase experimentais (não randomizados).

Treze estudos investigaram exercício aeróbico agudo, incluindo as modalidades corrida, ciclismo e caminhada de 30 a 45min de duração, exceto dois estudos que ajustaram o tempo da sessão de 15min e 60min devido à intensidade (Tabela 3). A maioria dos estudos (9 de 13) utilizou um ergômetro de esteira, com uma intensidade moderada de 70-85% da frequência cardíaca máxima (FC<sub>máx</sub>) atingida no teste ergoespirométrico incremental ou ajustada pela idade. Nos estudos tipo controlado e randomizado crossover, o intervalo entre as intervenções (período wash-out) variou de 48-72 horas a 30 dias, tempo justificado em cada estudo para evitar o efeito de um tratamento anterior sobre outro subsequente (efeito carry-over). Outros dois estudos investigaram o exercício de resistência muscular (anaeróbico), no aparelho de leg press. O tempo da sessão foi descrito pelo volume de exercício [repetição x carga de exercício (kg)] e tempo de duração de contração com período wash-out mínimo de 72h .

Tabela 2 - Características dos participantes dos estudos incluídos na revisão sistemática, estratificado por tipo de intervenção e em ordem alfabética.

| <b>Autor, ano [país de investigação]</b> | <b>Intervenção</b>                               | <b>N amostral, sexo</b>     | <b>média ± DP idade, anos</b> | <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Nível de atividade física</b>   |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Antunes, 2016<br>[Brasil]                | Corrida  | N=6 homens                  | 32,9 ± 4,7                    | 23,4 ± 2,79                   | Fisicamente ativo<br>(modalidades aeróbicas por pelo menos 2 anos, 5 × / semana)     |
| Bosch, 2020<br>[Suíça]                   | Ciclismo moderado<br>Ciclismo intenso<br>Repouso | N=15 homens                 | 23,699 ± 4,024                | NI                            | Treinados (VO <sub>2</sub> máx entre 40 e 65 mL.kg.min <sup>-1</sup> )               |
| Brellenthin, 2017<br>[Estados Unidos]    | Corrida prescrita<br>Corrida preferida           | N=36, 18 homens 18 mulheres | 21,1 ± 3,8                    | 23,4 ± 3,4                    | n= 11, baixo (≤60min AFMV/semana); n= 12, moderado (150–299 min AFMV/semana); n= 13, |

|                                   |                    |                              |                  |                  | alto ( $\geq 300$ min<br>AFMV/ semana) |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------|------------------|--|
| Cedernaes, 2016<br>[Suécia]       | Ciclismo           | N=16 homens                  | $22,9 \pm 0,66$  | $22,9 \pm 0,46$  | NI                                     |
| Crombie, 2018<br>[Estados Unidos] | Corrida            | N=12, 3 homens<br>9 mulheres | $22 \pm 4,7$     | $22,5 \pm 2,9$   | NI                                     |
| Crombie, 2019<br>[Estados Unidos] | Corrida            | N=10, 3 homens 7<br>mulheres | $22,2 \pm 6,1$   | $24,0 \pm 4,8$   | NI                                     |
| Crombie, 2020<br>[Estados Unidos] | Corrida<br>Repouso | N=12 mulheres                | $21,42 \pm 3,88$ | $23,04 \pm 3,07$ | NI                                     |
| Heyman, 2012<br>[Bélgica]         | Ciclismo           | N=11 homens                  | $23,3 \pm 5,1$   | NI               | Treinados                              |

|                                    |   |                                |               |             |  |
|------------------------------------|---|--------------------------------|---------------|-------------|--|
| Raichlen, 2012<br>[Estados Unidos] | Corrida<br>Caminhada  | N=10 indivíduos                | NI            | NI          | Boa forma recreativa<br>(capacidade de<br>corrida por 30<br>minutos contínuos) |
| Raichlen, 2013<br>[Estados Unidos] | Caminhada moderada<br>Corrida leve<br>Corrida moderada<br>Corrida intensa | N=10, 6 homens 4<br>mulheres   | 31,91 ± 12,08 | NI          | Treinados  |
| Siebers, 2021<br>[Alemanha]        | Corrida<br>Caminhada  | N=31, 15 homens 16<br>mulheres | 26,52 ± 1     | 22,26 ± 0,4 | Regularmente ativos  |
| Sparling, 2003<br>[Estados Unidos] | Corrida Ciclismo<br>Repouso   | N=24 homens                    | 23,7 ± 9,4    | NI          | Treinados  |
| Stone, 2018<br>[Inglaterra]        | Ciclismo  | N=8 mulheres                   | 61            | NI          | Acostumados a se<br>exercitar  |

**Anaeróbico (Resistência muscular/curta duração)**

|                                  |                                     |                                |        |              |                             |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------|--------------|-----------------------------|
| Hughes, 2020<br>[Inglaterra]     | Leg press leve Leg<br>press intenso | N=12, 10 homens 2<br>mulheres  | 29 ± 6 | 26,07 ± 3,29 | Recreacionalmente<br>ativos |
| Koltyn, 2014<br>[Estados Unidos] | Isométrico membro<br>superior       | N=58, 29 homens 29<br>mulheres | 21 ± 3 | NI           | NI                          |

Fonte: Elaborada pela autora (2020). Legenda: AFMV= atividade física moderada-vigorosa; DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; VO2máx= volume de oxigênio máximo.

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos incluídos na revisão sistemática, estratificado por tipo de intervenção e em ordem alfabética.

| <b>Autor, ano [país<br/>de investigação]</b> | <b>Método e protocolo para<br/>determinar intensidade</b>  | <b>Protocolo intervenção</b>  | <b>Resultados</b>                          |
|--|--|---|--|
| <b>Aeróbico/Longa duração</b>                |  |   |  |
| Antunes, 2016<br>[Brasil]                    | Teste ergoespirométrico<br>incremental máximo<br>Protocolo: 7km/h / 3min +<br>1km/h a cada min até<br>exaustão, inclinação 1%. | <b>Corrida</b><br><u>Intensidade:</u> VO2 LV1= 39,79 ± 5,41<br>mL.kg.min-1 e Velocidade LV1= 11,6<br>± 1,17km/h<br><u>Volume:</u> 60min | ↑AEA imediatamente<br>pós-corrida (P≤0,05) |
| <b>Ciclismo moderado</b>                     |  |   |  |

|                                       |   |   |   |
|---------------------------------------|---|---|---|
| Bosch, 2020<br>[Suiça]                | <p>Teste ergoespirométrico incremental máximo</p> <p>Protocolo: 50W/4min + 25W a cada 2 min até atingir 80% FCmáx predita, seguido de + 25W a cada 1min até exaustão. Mantido 60-80 ciclos /min durante teste</p> | <p><u>Intensidade:</u> 153,0 ± 21,4 W (70% FCmáx, correspondente a 60% VO2máx)</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p> <p><b>Ciclismo intenso</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 199,3 ± 28,7 W (80% FCmáx, correspondente a 75% VO2máx)</p> <p><u>Volume:</u> 15min (3min aquecimento + 15min ciclismo + 3min resfriamento)</p> <p><b>Repouso</b> Posição sentada com opção de revistas selecionadas</p> | <p>↑AEA imediatamente pós-ciclismo moderado e intenso (P</p>          |
| Brellenthin, 2017<br>[Estados Unidos] | <p>Teste ergoespirométrico incremental submáximo</p> <p>Protocolo de Bruce: até atingir 85% FCmáx ajustada para a idade</p>   | <p><b>Corrida prescrita</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 70 a 75% VO2máx estimado</p> <p>Baixa AFMV: 75,3 ± 8,6</p> <p>Moderada AFMV: 72,1 ± 6,5</p>  | <p>↑AEA e 2-AG 5min pós-corrida prescrita e preferida (P&lt;0,05)</p> |

Alta AFMV:  $68,6 \pm 8,4$

Volume: 45min [10min aquecimento (40% a 60% VO<sub>2</sub>máx estimado), 45min (70% a 75% VO<sub>2</sub>máx estimado), 5min resfriamento]

### **Corrida preferida**

Intensidade e duração preferidas

Intensidade (% VO<sub>2</sub>máx estimado):

Baixa: AFMV:  $74,7 \pm 7,8$

Moderada: AFMV:  $80,4 \pm 7,6$

Alta: AFMV:  $74,6 \pm 15,5$

Volume: 10min aquecimento (40% a 60% VO<sub>2</sub>máx estimado), intensidade e duração preferidos do exercício, após indicar o término, 5min de resfriamento

Baixa: AFMV:  $26,5 \pm 7,2$ min

Moderada: AFMV:  $25,4 \pm 5,0$ min

Alta: AFMV:  $36,1 \pm 12,3$ min

### **Ciclismo**

|                                   |   |  |  |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Cedernaes, 2016<br>[Suécia]       | Teste ergoespirométrico incremental Protocolo: método do nomograma de ÅstrandsRyhming | <u>Intensidade:</u> $117 \pm 10W$ (75% VO <sub>2</sub> de reserva)<br><u>Volume:</u> 30min [5min aquecimento (25% da carga subsequente) + 30min (75% VO <sub>2</sub> de reserva)]  | ↑2-AG 15min pós-ciclismo (P<0,05)<br><br>↔AEA com tendência de aumento |
| Crombie, 2018<br>[Estados Unidos] | Escala de esforço percebido de Borg   | <b>Corrida</b><br><u>Intensidade:</u> $78,90 \pm 1,29\%$ FCmáx predita; $7,56 \pm 1,29$ km/h (70 a 75% FCmáx predita; 12 a 15 na escala de esforço percebido de Borg)<br><u>Volume:</u> 30min [10min aquecimento (40 a 60% FCmáx) + 30min (70 a 75% Fcmáx) + 5min de resfriamento] | ↑AEA e 2-AG imediatamente pós-corrida (PS=0,000 a 0,050)               |
| Crombie, 2019<br>[Estados Unidos] | Escala de esforço percebido de Borg   | <b>Corrida</b><br><u>Intensidade:</u> $160,7 \pm 16,9$ FC atingida no teste; $8,5 \pm 1,7$ km/h (70 a 75% FCmáx predita; 12 a 15 na escala de esforço percebido de Borg)   | ↑AEA e 2-AG imediatamente pós-corrida (P<0,05)                         |

|                                   |   |  |   |
|-----------------------------------|---|--|---|
|                                   |   | <p><u>Volume:</u> 30min [5min aquecimento (40 a 60% FC<sub>máx</sub>) + 30min (70 a 75%F<sub>cmáx</sub>) + 5min de resfriamento]</p>   |   |
| Crombie, 2020<br>[Estados Unidos] | FC <sub>máx</sub> ajustada para a idade               | <p><b>Corrida</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 73,82 ± 2,01% FC<sub>máx</sub> predita; 6,82 ± 0,6 km/h (70 a 75% FC<sub>máx</sub> predita)</p> <p><u>Volume:</u> 30min [5min aquecimento (40 a 60% F<sub>cmáx</sub> predita) + 30min (70 a 75%F<sub>cmáx</sub> predita) + 5min de resfriamento]</p> <p><b>Repouso:</b> posição sentada em silêncio por 40min em uma câmara com isolamento acústico</p> | <p>↔AEA e 2-AG</p> <p>imediatamente pós corrida, com tendência de aumento pós-corrida, mas não após repouso</p> |
| Heyman, 2012<br>[Bélgica]         | Teste ergométrico incremental máximo Protocolo: 80W + | <b>Ciclismo</b>  |   |

|                                 |   |   |  |
|---------------------------------|---|---|--|
|                                 | 40W a cada 3 min até atingir exaustão   | <p><u>Intensidade:</u> 55% W<sub>máx</sub> (moderado) + 75% W<sub>máx</sub> (intenso) (média amostral W<sub>máx</sub>= 330,7 ± 19,7)</p> <p><u>Volume:</u> 15min repouso + 60min (55% W<sub>máx</sub>) + 30min (75% W<sub>máx</sub>) + 15min repouso</p>  | <p>↑AEA imediatamente pós-ciclismo (P &lt;0,01)e 15 min após ( P &lt;0,001)</p> <p>↔2-AG imediatamente pós-ciclismo</p>                    |
| Raichlen, 2012 [Estados Unidos] | Velocidade selecionada pelo cálculo de Froude correspondente a determinada %FC <sub>máx</sub> ajustada para a idade | <p><b>Corrida moderada</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 2,5 ms<sup>-1</sup> , 72,5 ± 2,54% FC<sub>máx</sub> predita</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p> <p><b>Caminhada leve</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 1,25ms<sup>-1</sup> , 44,6 ± 1,25% FC<sub>máx</sub> predita</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p> | <p>↑AEA imediatamente pós-corrida (P &lt; 0,05)</p> <p>↔AEA pós-caminhada com tendência de diminuir</p> <p>↔2-AG em ambas as condições</p> |

|                                    |                             |   |  |
|------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Raichlen, 2013<br>[Estados Unidos] | FCmáx ajustada para a idade | <p><b>Caminhada moderada</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 44,6 ± 4,16% FCmáx predita (Intensidade: 72,48 ± 8,43% FCmáx predita (70% FCmáx predita))</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p> | <p>AEA imediatamente pós-corrida leve e moderada (P &lt;0,05)</p> <p>↔AEA pós-caminhada e corrida intensa com tendência de diminuir</p> <p>↔2-AG em todas as condições</p> |
|                                    |                             | <p><b>Corrida moderada</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 83,23 ± 7,48% FCmáx predita (80% FCmáx predita)</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p>   |  |
|                                    |                             | <p><b>Corrida intensa</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 92,1 ± 6,47% FCmáx predita (90% FCmáx predita)</p> <p><u>Volume:</u> 30min</p>   |  |
| Siebers, 2021<br>[Alemanha]        | FCmáx ajustada para a idade | <p><b>Corrida</b></p> <p><u>Intensidade:</u> 70-85% FCmáx predita</p> <p><u>Volume:</u> 45min (opção de 5min aquecimento)</p>   | <p>↑AEA e 2-AG imediatamente pós-corrida e caminhada, com aumento maior na</p>   |

|                                    |                             |  |                         |
|------------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------|
|                                    |                             | <b>Caminhada</b>   | condição corrida        |
|                                    |                             | <u>Intensidade:</u> < 50% FC predita                           | (P<0,001)               |
|                                    |                             | <u>Volume:</u> 45 min  |                         |
| Sparling, 2003<br>[Estados Unidos] | FCmáx ajustada para a idade | <b>Corrida</b>   | ↑AEA imediatamente      |
|                                    |                             | <u>Intensidade:</u> 70-80% FCmáx (140-160bpm)                  | pós-corrida (P <0,01) e |
|                                    |                             | <u>Volume:</u> 45min [5min aquecimento + 45min (70-80% FCmáx)] | ciclismo (P <0,05) ↔AEA |
|                                    |                             | <b>Ciclismo</b>  | após repouso com        |
|                                    |                             | <u>Intensidade:</u> 70-80% FC máx (140-160bpm)                 | tendência de diminuir   |
|                                    |                             | <u>Volume:</u> 45min [5min aquecimento + 45min (70-80% FCmáx)] | ↔2-AG em todas as       |
|                                    |                             | <b>Repouso:</b> Posição sentada por 50min                      | condições               |
|                                    |                             | em uma sala com temperatura                                    |                         |
|                                    |                             | controlada   |                         |

|                             |   |  |  |
|-----------------------------|---|--|--|
| Stone, 2018<br>[Inglaterra] | FC <sub>máx</sub> ajustada para a idade | <b>Ciclismo</b><br><u>Intensidade:</u> <70-80% FC max (FC média de 102 bpm)<br><u>Volume</u> 30 min (5min aquecimento + 30 min ciclismo) | ↔AEA imediatamente pós-ciclismo com tendência de aumento |
|-----------------------------|---|--|--|

### Anaeróbico (Resistência muscular/curta duração)

|                                  |  |   |   |
|----------------------------------|--|---|---|
| Hughes, 2020<br>[Inglaterra]     | Teste de 1RM; volume de exercício (kg) calculado pela repetição x carga de exercício (kg). | <b>Leg press leve</b><br><u>Intensidade:</u> 30% 1RM (47 ± 16kg)<br><u>Volume:</u> 3516 ± 1168 kg 4 séries (30, 15, 15 e 15 repetições) com intervalos de 30s | ↔2-AG após 5min de leg press leve e intenso, com tendência de diminuir após leg press intenso |
|                                  |  | <b>Leg press intenso</b><br><u>Intensidade:</u> 70% 1RM (109 ± 36kg)<br><u>Volume:</u> 4375 ± 1454 kg 4 a 10 repetições com intervalos de 53s                 |   |
| Koltyn, 2014<br>[Estados Unidos] | Teste de CMV   | <b>Isométrico membro superior</b><br><u>Intensidade:</u> 25%CMV braço dominante   | ↑AEA e 2-AG imediatamente após  |

**Volume: 3min**

exercício isométrico

( $P < 0,05$ )

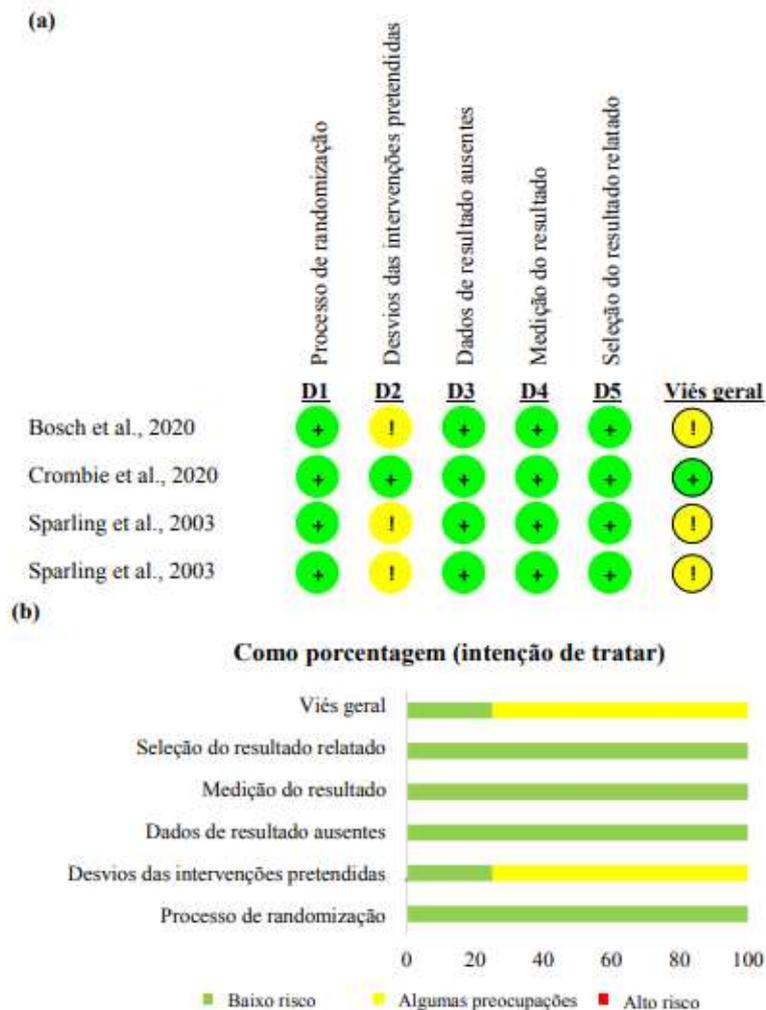
Fonte: Elaborada pela autora (2020). Legenda: AFMV= atividade física moderada-vigorosa; bpm= batimentos por minuto; CMV= contração máxima voluntária; FC= frequência cardíaca; FCmáx= frequência cardíaca máxima; LV= limiar ventilatório; VO<sub>2</sub>= volume de oxigênio; VO<sub>2</sub>máx= volume de oxigênio máximo; W= watt; 1RM= uma repetição máxima; ↑= aumento; ↔= sem efeito.

### 3.1 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

#### 3.1.1 Estudos experimentais

Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés para estudos randomizados (Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials, RoB 2) com o resultado avaliado AEA (Figura 2). O viés geral dos estudos do tipo ensaio clínico randomizado que avaliaram a AEA variou de “baixo risco de viés” (um estudo) a “algumas considerações” (três estudos).

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés para estudos randomizados



Fonte: Elaborada pela autora (2020). A ferramenta da colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés dentro e entre os ensaios randomizados. (a) Risco de viés nos estudos; (b) Risco de viés entre os estudos.

A Figura 3 apresenta os resultados de cada estudo do tipo experimental não controlado para cada questão da ferramenta de avaliação do risco de viés JBI. A maioria dos estudos foi nomeada com “Y” de sim para cada questão específica, com exceção às questões:

- i. **Q1** referente à clareza dos critérios de inclusão. No estudo de Hughes et al. não está claro os critérios de elegibilidade dos participantes, foi relatado ser não fumantes, livres de algumas doenças e lesões músculoesqueléticas, da mesma forma, Raichlen et al., não relatou, somente incluiu homens e mulheres saudáveis, corredores regulares e aptos (HUGHES; PATTERSON, 2020; RAICHLEN; FOSTER; SEILLIER; GIUFFRIDA et al., 2013).
- ii. **Q4** referente à inclusão consecutiva dos participantes. Todos os estudos avaliados não relataram de forma consecutiva ou alguma descrição similar, contudo, os desenhos experimentais indicam e é usual na prática de pesquisas científicas realizarem a inclusão consecutiva num período coerente de tempo;
- iii. **Q5** referente à total inclusão dos participantes. Cedernaes et al. e Raichlen et al. relataram o N de indivíduos incluídos, porém, não especificaram se foi o total do recrutamento inicial (CEDERNAES; FANELLI; FAZZINI; PAGOTTO et al., 2016; RAICHLEN; FOSTER; SEILLIER; GIUFFRIDA et al., 2013).
- iv. **Q7** referente ao relato clínico dos pacientes. Considerando o nível de atividade física dos participantes, Cedernaes et al., Crombie et al. e Koltyn et al. não relataram estas informações clínicas (CEDERNAES; FANELLI; FAZZINI; PAGOTTO et al., 2016; CROMBIE; LEITZELAR; BRELLENTHIN; HILLARD et al., 2019; KOLTYN; BRELLENTHIN; COOK; SEHGAL et al., 2014).

Figura 3 – Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI) para séries de casos / estudos não controlados (JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series).

| <b>Estudo</b>     | <b>Q1</b> | <b>Q2</b> | <b>Q3</b> | <b>Q4</b> | <b>Q5</b> | <b>Q6</b> | <b>Q7</b> | <b>Q8</b> | <b>Q9</b> | <b>Q10</b> |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Brellenthin, 2017 | Y         | Y         | Y         | U         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y          |
| Cedernaes, 2016   | Y         | Y         | Y         | U         | U         | Y         | N         | Y         | Y         | Y          |
| Crombie, 2019     | Y         | Y         | Y         | U         | Y         | Y         | N         | Y         | Y         | Y          |
| Hughes, 2020      | U         | Y         | Y         | U         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y          |
| Koltyn, 2014      | Y         | Y         | Y         | U         | Y         | Y         | N         | Y         | Y         | Y          |
| Raichlen, 2013    | N         | Y         | Y         | U         | U         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y          |
| Siebers, 2021     | Y         | Y         | Y         | U         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y         | Y          |

Fonte: Elaborada pela autora (2020). Questões do instrumento do JBI, o Critical Appraisal Checklist for Case Series: *Q1. Were there clear criteria for inclusion in the case series? Q2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series? Q3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series? Q4. Did the case series have*

*consecutive inclusion of participants? Q5. Did the case series have complete inclusion of participants? Q6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study? Q7. Was there clear reporting of clinical information of the participants? Q8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported? Q9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information? Q10. Was statistical analysis appropriate? Legenda: Y= yes (sim); N= no (não); U= unclear (confuso/pouco claro); NA= not applicable (não aplicável).*

### **3.1.2 Estudos quase experimentais**

Cinco estudos não randomizados foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I e apresentaram grandes limitações. Todos os estudos apresentaram fatores de confusão “sério” (seis artigos) ou “moderado” (dois artigos). Todos os outros itens apresentaram baixo risco de viés para os itens, conforme ilustrado na Figura 4. Na sequência, os confundidores estão detalhados para uma interpretação transparente e esclarecedora. No estudo de Antunes et al. foi julgado sério risco de viés geral devido ao domínio confusão, em todos os outros domínios o estudo é comparável a um ensaio randomizado bem realizado (ANTUNES, H. K. M.; LEITE, G. S. F.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al., 2016). Os confundidores relevantes para a configuração do estudo incluem tamanho amostral, intensidade e volume, nível de atividade física, adiposidade e dependência de exercício. Dentre estes, o tamanho da amostra não foi apropriadamente controlado pelo cálculo amostral, os outros confundidores foram controlados e medidos de forma válida e confiável: intensidade e volume através de teste ergoespirométrico e conceito clássico de LV1; nível de atividade física através de autorelato e avaliação por médico especialista; adiposidade através de peso, altura, IMC e composição corporal por pletismografia de deslocamento de ar; dependência de exercício através de uma escala validada em português. Qual escala?

No estudo de Crombie et al. foi considerado risco moderado de viés considerando os confundidores identificados pelos próprios autores como idade, sexo e nível de atividade física, todos controlados pelos critérios de elegibilidade e pareamento para ajustar o fator de confusão (CROMBIE; BRELLENTHIN; HILLARD; KOLTYN, 2018b). A atividade física foi quantificada por sete dias através de acelerômetro, autorelato e apresentado o tempo sedentário e em atividade física leve e moderada. A adiposidade também foi controlada por meio do IMC.

O viés geral do estudo de Heyman et al. foi julgado como sério risco de viés porque pelo menos dois domínio de confusão, tamanho amostral e nível de atividade física, não foram

medidos (HEYMAN; GAMELIN; AUCOUTURIER; DI MARZO, 2012b). O processo de recrutamento, seleção dos participantes e critérios de elegibilidade também não foram descritos. A intensidade e volume foram baseados em um teste ergométrico e estudos anteriores, além disso, a adiposidade foi medida através de peso e altura. No estudo de Raichlen et al. o julgamento implicou em sério risco de viés, dado que, os confundidores tamanho amostral, sexo, idade, nível de atividade física e adiposidade não foram medidos e controlados; apenas, intensidade e volume foram medidos, determinados pelo número de Froude e estudos anteriores (RAICHLLEN; FOSTER; GERDEMAN; SEILLIER et al., 2012). No estudo de Stone et al. não são relatadas medidas de nível de atividade física, adiposidade e intensidade, porém foram controlados sexo e idade sendo assim avaliado como sério risco de viés (STONE; MILLAR; HERROD; BARRETT et al., 2018).

Figura 4 – Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta de risco de viés em estudos de intervenção não randomizados (Risk Of Bias In Nonrandomized Studies of Interventions, ROBINS-I).

|                       | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | Overall |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| Antunes et al., 2016  | ⊗  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | ⊗       |
| Crombie et al., 2018  | -  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | -       |
| Heyman et al., 2012   | ⊗  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | ⊗       |
| Raichlen et al., 2012 | ⊗  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | ⊗       |
| Stone et al., 2018    | ⊗  | +  | +  | +  | +  | +  | +  | ⊗       |

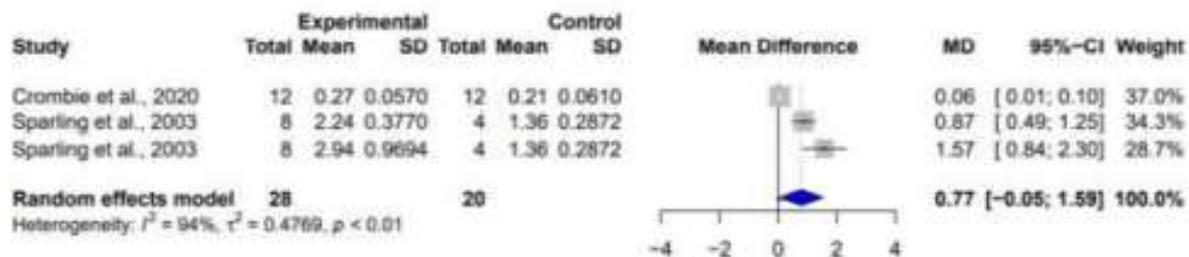
Fonte: autoral (2020). A ferramenta da colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés nos ensaios não randomizados. Risco de viés nos estudos sobre o resultado avaliado AEA;

### 3.2 ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE

A meta-análise para o nível circulante de AEA incluiu dois estudos com três intervenções que avaliaram grupo exercício aeróbico comparado ao grupo controle repouso. Não houve diferença significativa entre os grupos exercício e repouso [AEA= 0,77 pmol/mL (IC 95%: -0,05 a 1,59; I<sup>2</sup> : 94%); P=0,0667; N=48 - Figura 5].

Figura 5– Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação entre os efeitos do

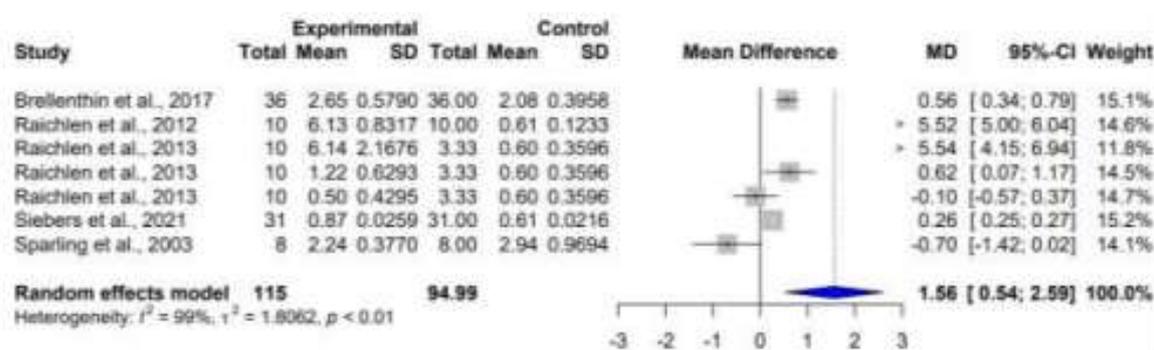
exercício aeróbico e repouso sobre os níveis circulantes de AEA.



Fonte: autor (2020).

O exercício corrida prescrita, leve ou moderada é superior à corrida preferida e intensa, caminhada leve, moderada ou ciclismo moderado para alterar os níveis circulantes de AEA, com heterogeneidade considerável [AEA= 1,56 pmol/mL (IC 95%: 0,54 a 2,59; I2 : 99%); P=0,0028; N=210 - Figura 6 ].

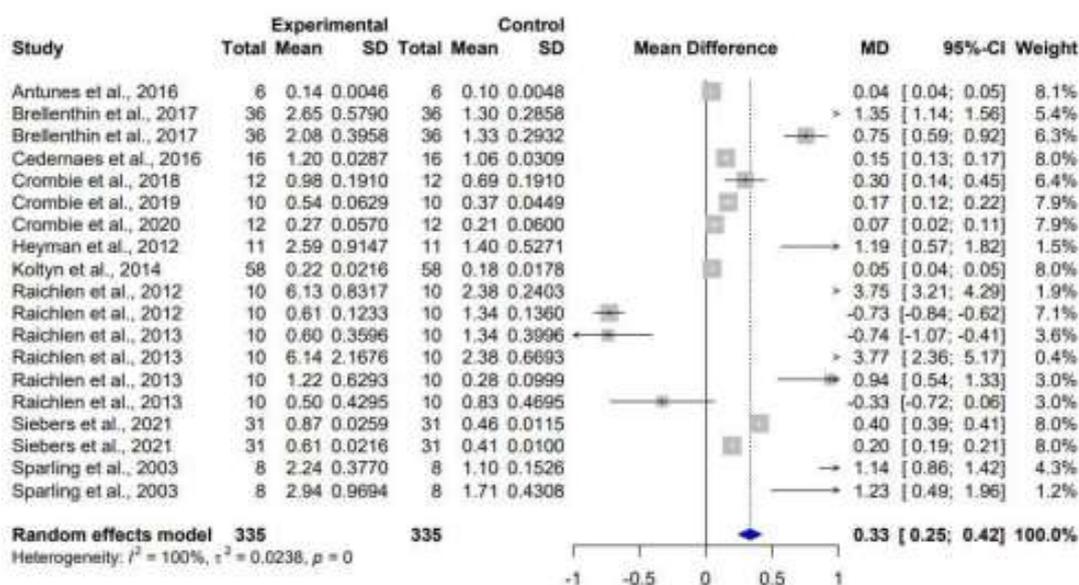
Figura 6 - Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação de duas intervenções concorrentes de exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.



Fonte: autor (2020).

A meta-análise para AEA foi realizada entre os valores basais versus valores imediatamente pós-exercício resultado mostrou que o exercício agudo aumentou a AEA quando comparado ao basal, no entanto, com heterogeneidade considerável [AEA= 0,33 pmol/mL (IC 95%: 0,25 a 0,42; I2 : 100%); P=0,0001; N=670 - Figura 7]

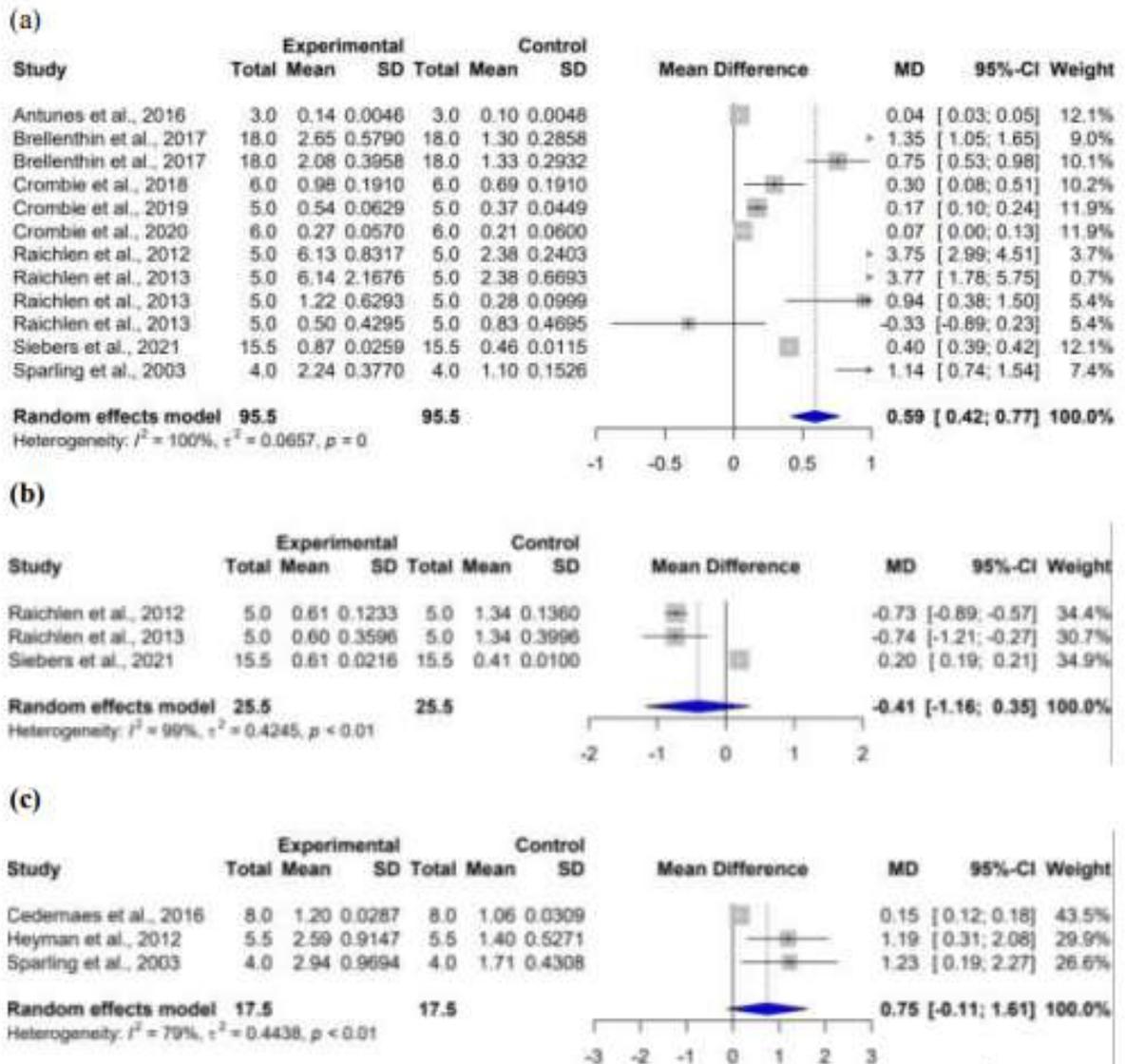
Figura 7 - Forest plot dos resultados da meta-análise da comparação dos valores basais e pós exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.



Fonte: autor (2020).

Pela análise das diferentes modalidades, a corrida aumentou a AEA circulante, mas, com heterogeneidade considerável [AEA= 0,59 pmol/mL (IC 95%: 0,42 a 0,77; I<sup>2</sup> : 100%); P=0,0001; N=191 - Figura 8 (a)], enquanto a caminhada [AEA= -0,41 pmol/mL (IC 95%: -1,16 a 0,35; I<sup>2</sup> : 99%); P=0,2879; N=51 - Figura 8 (b)] e o ciclismo [AEA= 0,75 pmol/mL (IC 95%: -0,11 a 1,61; I<sup>2</sup> : 79%); P=0,0884; N=35 - Figura 8 (c)] não alteraram significativamente os níveis de AEA.

Figura 8 - Forest plot dos resultados da meta-análise com análise de sensibilidade por modalidade, comparação dos valores basais e pós-exercício aeróbico sobre os níveis circulantes de AEA.



Fonte: autoral (2020). (a) exercício aeróbico corrida; (b) exercício aeróbico caminhada; (c) exercício aeróbico ciclismo.

#### 4. DISCUSSÃO

Os principais resultados desse estudo mostraram que apesar de não encontrar aumentos significativos nos níveis circulantes de AEA em comparação do repouso com exercício, aparentemente há uma tendência positiva para o exercício físico do tipo corrida e caminhada. Além disso, identificamos que intensidade leve e moderada é superior à corrida preferida e intensa ou caminhada para aumentar AEA. Foi possível verificar também na comparação entre os valores basais e pós-exercício que todas as intervenções de exercício aumentaram os níveis circulantes de endocanabinoides, exceto caminhada e corrida intensa para AEA. No entanto, esses resultados apresentados dos estudos analisados, mostraram moderado risco de viés e heterogeneidade estatística, além do não detalhamento de critérios de inclusão e desvio das intervenções. Nosso estudo mostrou que os níveis basais de endocanabinoides são alterados após o exercício, principalmente em intensidade moderada. De acordo com os resultados que obtivemos nesse trabalho, pode-se dizer que algumas pessoas que já praticam um alto nível de atividade física, podem de certa forma, ter uma modificação do sistema endocanabinoide, levando a acreditar que o estímulo não seja suficiente.

Os estudos utilizados nessa revisão, trouxeram certa homogeneidade em relação ao tipo de exercício (aeróbico), a intensidade (70-80% FC<sub>máx</sub>), a duração da sessão (45 e 30min) e os grupos controle (ambos em posição sentada por 40-50min). A maior diferença que seria na composição da amostra, alguns por homens e outros por mulheres. O estudo de maior peso aqui abordado, investigou mulheres (CROMBIE; CISLER; HILLARD; KOLTYN, 2020) e não obteve aumento significativo de AEA pós-exercício, diferente do estudo de Sparling et al., 2003, com uma amostra composta por homens e como desfecho o aumento significativo de AEA. Esses achados sugerem que os sexos podem ter influência sobre esses resultados. Estudos em humanos mostraram que os níveis circulantes de AEA pode estar intrinsecamente ligada ao ciclo menstrual e aos hormônios sexuais, maior na fase folicular (proliferativa) do que na fase lútea (secretora) (CUI; WANG; WANG; ZHANG et al., 2017; EL-TALATINI; TAYLOR; KONJE, 2010). De acordo com isso, novos estudos devem realizar metodologia atenta a essas questões, visto que esses hormônios podem influenciar no sistema endocanabinoide. (BLANTON; BARNES; MCHANN; BILBREY et al., 2021).

Os estudos incluídos nesta revisão podem ser considerados homogêneos quanto ao IMC ou composição de gordura corporal, além de controlar a dieta consumida através de

orientações antes da intervenção ou teste. Esses fatores podem alterar os níveis de AEA e a ação do sistema endocanabinoide (CASTONGUAY-PARADIS; LACROIX; ROCHEFORT; PARENT et al., 2020). Os endocanabinoides circulantes podem ainda ter seu nível afetado pelo IMC, mostrando um aumento em indivíduos com maior adiposidade visceral (HILLARD; WEINLANDER; STUHR, 2012). A idade também parece ser um fator importante, em indivíduos com mais de oitenta anos parecem apresentar uma maior ligação entre receptor e AEA (MANCA; CARTA; MURRU; ABOLGHASEMI et al., 2021; VAN LAERE; GOFFIN; CASTEELS; DUPONT et al., 2008), isso pode ocorrer devido à compensação de perdas de outros sistemas de monoaminas (VAN LAERE; GOFFIN; CASTEELS; DUPONT et al., 2008)

Além disso, o nível da atividade pode influenciar no sistema endocanabinoide (ANTUNES, H. K.; LEITE, G. S.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al., 2016). Aqueles que praticam atividade com alta frequência e intensidade como os atletas, que apresentam expressão gênica diminuída da NAPE-PLD, principal enzima envolvida na síntese de AEA, levando a sintomas de dependência de exercício podendo levar a níveis de AEA mais baixos após o exercício aeróbico (ANTUNES, H. K.; LEITE, G. S.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al., 2016; SCHONKE; MARTINEZ-TELLEZ; RENSEN, 2020). Outra explicação bem fundamentada para a variação nos níveis basais de endocanabinoides refere-se a um polimorfismo no gene humano FAAH 385A. A presença desse polimorfismo está associada à maiores níveis de AEA no sangue (HILLARD; WEINLANDER; STUHR, 2012).

De acordo com os estudos incluídos na revisão sistemática, foi observado que não foram realizadas padronizações referentes a hora do dia para avaliação dos níveis circulantes de AEA, visto que esse endocanabinoide apresenta picos noturno no início do sono e diurno no meio da tarde (HANLON, 2020; HANLON; LEPROULT; STUHR; DONCHECK et al., 2020; HANLON; TASALI; LEPROULT; STUHR et al., 2015). Isso mostra que o ciclo circadiano também pode ter influência sobre o sistema endocanabinoide.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão sistemática com meta-análise fornece evidências de que o exercício agudo moderado é um contribuinte para o aumento dos níveis de endocanabinoides circulantes, porém, o risco de viés e a heterogeneidade estatística dos estudos disponíveis podem limitar as conclusões. A partir disso, pesquisas adicionais são recomendadas para complementar esses achados usando um desenho randomizado controlado, amostras maiores e empregando estratégias para minimizar a influência de fatores de confusão como sexo, idade e nível de atividade física.

**REFERENCIAS**

ANTUNES, H. K.; LEITE, G. S.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al. Exercise deprivation increases negative mood in exercise-addicted subjects and modifies their biochemical markers. **Physiol Behav**, 156, p. 182-190, Mar 15 2016.

ANTUNES, H. K. M.; LEITE, G. S. F.; LEE, K. S.; BARRETO, A. T. et al. Exercise deprivation increases negative mood in exercise-addicted subjects and modifies their biochemical markers. **Physiology & Behavior**, 156, p. 182-190, Mar 2016.

BLANTON, H. L.; BARNES, R. C.; MCHANN, M. C.; BILBREY, J. A. et al. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. **Pharmacol Biochem Behav**, 202, p. 173107, Mar 2021.

BOSCH, B. M.; BRINGARD, A.; LOGRIECO, M. G.; LAUER, E. et al. Effect of acute physical exercise on motor sequence memory. **Scientific Reports**, 10, n. 1, Sep 2020.

BRELLENTHIN, A. G.; CROMBIE, K. M.; HILLARD, C. J.; KOLTYN, K. F. Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. **Med Sci Sports Exerc**, 49, n. 8, p. 1688-1696, Aug 2017.

CABRAL, G. A. et al. Anandamide inhibits macrophage-mediated killing of tumor necrosis factor-sensitive cells. **Life sciences**, v. 56, n. 23-24, p. 2065-2072, 1995.

CARRERA, J.; TOMBERLIN, J.; KURTZ, J.; KARAKAYA, E. et al. Endocannabinoid Signaling for GABAergic-Microglia (Mis)Communication in the Brain Aging. **Front Neurosci**, 14, p. 606808, 2020.

CASTONGUAY-PARADIS, S.; LACROIX, S.; ROCHEFORT, G.; PARENT, L. et al. Dietary fatty acid intake and gut microbiota determine circulating endocannabinoidome signaling beyond the effect of body fat. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 15975, 09 2020.

CEDERNAES, J.; FANELLI, F.; FAZZINI, A.; PAGOTTO, U. *et al.* Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. **Psychoneuroendocrinology**, 74, p. 258-268, Dec 2016.

CHARYTONIUK, T.; ZYWNO, H.; KONSTANTYNOWICZ-NOWICKA, K.; BERK, K. *et al.* Can Physical Activity Support the Endocannabinoid System in the Preventive and Therapeutic Approach to Neurological Disorders? **Int J Mol Sci**, 21, n. 12, Jun 2020.

CROMBIE, K. M.; BRELENTHIN, A. G.; HILLARD, C. J.; KOLTYN, K. F. Endocannabinoid and Opioid System Interactions in Exercise-Induced Hypoalgesia. **Pain Med**, 19, n. 1, p. 118-123, Jan 1 2018a.

CROMBIE, K. M.; BRELENTHIN, A. G.; HILLARD, C. J.; KOLTYN, K. F. Psychobiological Responses to Aerobic Exercise in Individuals With Posttraumatic Stress Disorder. **J Trauma Stress**, 31, n. 1, p. 134-145, Feb 2018b.

CROMBIE, K. M.; LEITZELAR, B. N.; BRELENTHIN, A. G.; HILLARD, C. J. *et al.* Loss of exercise- and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD. **Biol Psychol**, 145, p. 1-7, Jul 2019.

CROMBIE, K. M.; CISLER, J. M.; HILLARD, C. J.; KOLTYN, K. F. Aerobic exercise reduces anxiety and fear ratings to threat and increases circulating endocannabinoids in women with and without PTSD. *Mental Health and Physical Activity*, 2020. Article in Press.

CUI, N.; WANG, L.; WANG, W.; ZHANG, J. *et al.* The correlation of anandamide with gonadotrophin and sex steroid hormones during the menstrual cycle. *Iran J Basic Med Sci*, 20, n. 11, p. 1268-1274, Nov 2017.

DEVANE, W. A.; HANUS, L.; BREUER, A.; PERTWEE, R. G. *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, 258, n. 5090, p. 1946-1949, Dec 1992.

DI LIEGRO, C. M.; SCHIERA, G.; PROIA, P.; DI LIEGRO, I. Physical activity and brain health. **Genes**, 10, n. 9, 2019. Review

DI MARZO, V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. **Nat Rev Drug Discov**, 17, n. 9, p. 623-639, 09 2018.

EL-TALATINI, M. R.; TAYLOR, A. H.; KONJE, J. C. The relationship between plasma levels of the endocannabinoid, anandamide, sex steroids, and gonadotrophins during the menstrual cycle. **Fertil Steril**, 93, n. 6, p. 1989-1996, Apr 2010.

FACCI, L. et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 8, p. 3376-3380, 1995.

FREITAS, H. R.; ISAAC, A. R.; MALCHER-LOPES, R.; DIAZ, B. L. et al. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. **Nutr Neurosci**, 21, n. 10, p. 695-714, Dec 2018.

HANLON, E. C. Impact of circadian rhythmicity and sleep restriction on circulating endocannabinoid (eCB) N-arachidonylethanolamine (anandamide). **Psychoneuroendocrinology**, 111, p. 104471, 2020.

HANLON, E. C.; LEPROULT, R.; STUHR, K. L.; DONCHECK, E. M. et al. Circadian Misalignment of the 24-hour Profile of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) in Obese Adults. **J Clin Endocrinol Metab**, 105, n. 3, 03 2020.

HANLON, E. C.; TASALI, E.; LEPROULT, R.; STUHR, K. L. et al. Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2 arachidonoylglycerol. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 100, n. 1, p. 220-226, 2015. Article.

HASPULA, D.; CLARK, M. A. Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. **Int J Mol Sci**, 21, n. 20, Oct 2020.

HEYMAN, E.; GAMELIN, F. X.; GOEKINT, M.; PISCITELLI, F. *et al.* Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans-Possible implications for reward and depression. **Psychoneuroendocrinology**, 37, n. 6, p. 844-851, Jun 2012.

HEYMAN, E.; GAMELIN, F. X.; AUCOUTURIER, J.; DI MARZO, V. The role of the endocannabinoid system in skeletal muscle and metabolic adaptations to exercise: potential implications for the treatment of obesity. **Obes Rev**, 13, n. 12, p. 1110-1124, Dec 2012b

HILLARD, C. J. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? **Neuropsychopharmacology**, 43, n. 1, p. 155-172, Jan 2018.

HILLARD, C. J.; WEINLANDER, K. M.; STUHR, K. L. Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. **Neuroscience**, 204, p. 207-229, Mar 2012.

HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). **Cochrane**, 2019.

HUGHES, L.; PATTERSON, S. D. The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation. **J Appl Physiol** (1985), 128, n. 4, p. 914-924, Apr 1 2020.

KOLTYN, K. F.; BRELLENTHIN, A. G.; COOK, D. B.; SEHGAL, N. *et al.* Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. **J Pain**, 15, n. 12, p. 1294-1304, Dec 2014.

LOPRINZI, P. D.; ZOU, L. Y.; LI, H. The Endocannabinoid System as a Potential Mechanism through which Exercise Influences Episodic Memory Function. **Brain Sciences**, 9, n. 5, May 2019.

MANCA, C.; CARTA, G.; MURRU, E.; ABOLGHASEMI, A. et al. Circulating fatty acids and endocannabinoidome-related mediator profiles associated to human longevity. **Geroscience**, Mar 2021.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, 346, n. 6284, p. 561-564, Aug 1990.

MCFARLAND, Matthew J.; BARKER, Eric L. Anandamide transport. **Pharmacology & therapeutics**, v. 104, n. 2, p. 117-135, 2004.

MCKENZIE JE, BRENNAN SE, RYAN RE, THOMSON HJ, JOHNSTON RV, THOMAS J. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated

MOOLA S, MUNN Z, TUFANARU C, AROMATARIS E, SEARS K, SFETCU R, CURRIE M, LISY K, QURESHI R, MATTIS P, MU P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.

ODDI, S.; SCIPIONI, L.; MACCARRONE, M. Endocannabinoid system and adult neurogenesis: a focused review. **Curr Opin Pharmacol**, 50, p. 25-32, 02 2020.

O'SULLIVAN, S. E. An update on PPAR activation by cannabinoids. **Br J Pharmacol**, 173, n. 12, p. 1899-1910, 06 2016

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 5, n. 1, p. 210, 12 2016.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Syst Rev**, 10, n. 1, p. 89, Mar 2021

PIOMELLI, D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. **Nat Rev Neurosci**, 4, n. 11, p. 873-884, Nov 2003.

RAICHLEN, D. A.; FOSTER, A. D.; GERDEMAN, G. L.; SEILLIER, A. et al. Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the 'runner's high'. **J Exp Biol**, 215, n. Pt 8, p. 1331-1336, Apr 15 2012.

RAICHLEN, D. A.; FOSTER, A. D.; SEILLIER, A.; GIUFFRIDA, A. et al. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. **Eur J Appl Physiol**, 113, n. 4, p. 869-875, Apr 2013.

SCHONKE, M.; MARTINEZ-TELLEZ, B.; RENSEN, P. C. N. Role of the endocannabinoid system in the regulation of the skeletal muscle response to exercise. **Current Opinion in Pharmacology**, 52, p. 52-60, Jun 2020.

SIEBERS, M.; BIEDERMANN, S. V.; BINDILA, L.; LUTZ, B. *et al.* Exercise-induced euphoria and anxiolysis do not depend on endogenous opioids in humans. **Psychoneuroendocrinology**, 126, 2021. Article.

STENSSON, N.; GRIMBY-EKMAN, A. Altered relationship between anandamide and glutamate in circulation after 30 min of arm cycling: A comparison of chronic pain subject with healthy controls. **Molecular Pain**, 15, 2019. Article

STERNE, J. A.; HERNÁN, M. A.; REEVES, B. C.; SAVOVIĆ, J. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, 355, p. i4919, Oct 2016.

STERNE, J. A. C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M. J.; ELBERS, R. G. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, 366, p. 14898, 08 2019.

SPARLING, P. B.; GIUFFRIDA, A.; PIOMELLI, D.; ROSSKOPF, L. et al. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 14, n. 17, p. 2209-2211, Dec 2 2003.

VAN LAERE, K.; GOFFIN, K.; CASTEELS, C.; DUPONT, P. et al. Gender-dependent increases with healthy aging of the human cerebral cannabinoid-type 1 receptor binding using [(18)F]MK-9470 PET. *Neuroimage*, 39, n. 4, p. 1533-1541, Feb 2008.

WENGER, Tibor; TÓTH, Béla E.; MARTIN, Billy R. Effects of anandamide (endogenous cannabinoid) on anterior pituitary hormone secretion in adult ovariectomized rats. *Life sciences*, v. 56, n. 23-24, p. 2057-2063, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical activity. <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/physical-activity> (2018) Accessed 16 October 2020.

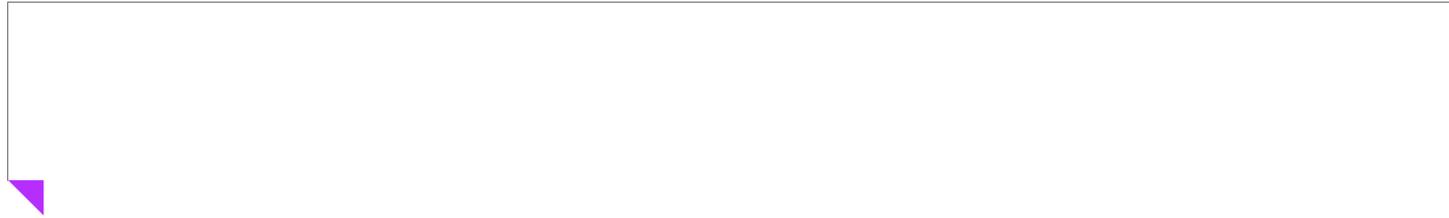
ZYGMUNT, P. M.; ERMUND, A.; MOVAHED, P.; ANDERSSON, D. A. et al. Monoacylglycerols activate TRPV1--a link between phospholipase C and TRPV1. *PLoS One*, 8, n. 12, p. e81618, 2013.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*, 19, n. 3, Mar 2018.

[Skip to main content](#)

Advertisement

---



Search

- [Explore journals](#)
- [Get published](#)
- [About BMC](#)
- [Login](#)

Menu

- [Explore journals](#)
- [Get published](#)
- [About BMC](#)
- [Login](#)



[Systematic Reviews](#)

- [Home](#)
- [About](#)
- [Articles](#)
- [Submission Guidelines](#)

## [Submission Guidelines](#)

- [Aims and scope](#)
- [Fees and funding](#)
- [Language editing services](#)
- [Copyright](#)
- [Preparing your manuscript](#)
  - [Research](#)
  - [Methodology](#)
  - [Protocol](#)
  - [Commentary](#)
  - [Letter](#)
  - [Systematic review update](#)
- [Prepare supporting information](#)
- [Conditions of publication](#)
- [Editorial policies](#)

- [Peer-review policy](#)
- [Manuscript transfers](#)
- [Promoting your publication](#)

## Preparing your manuscript

This section provides general style and formatting information only. Formatting guidelines for specific article types can be found below.

- [Research](#)
- [Methodology](#)
- [Protocol](#)
- [Commentary](#)
- [Letter](#)
- [Systematic review update](#)

## General formatting guidelines

- [Preparing main manuscript text](#)
- [Preparing illustrations and figures](#)
- [Preparing tables](#)
- [Preparing additional files](#)

## Preparing figures

[Back to top](#)

When preparing figures, please follow the formatting instructions below.

- Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and uploaded in this order. Multi-panel figures (those with parts a, b, c, d etc.) should be submitted as a single composite file that contains all parts of the figure.
- Figures should be uploaded in the correct orientation.
- Figure titles (max 15 words) and legends (max 300 words) should be provided in the main manuscript, not in the graphic file.
- Figure keys should be incorporated into the graphic, not into the legend of the figure.
- Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing the figure in combination with other elements when the accepted manuscript is prepared for publication on our site. For more information on individual figure file formats, see our detailed instructions.
- Individual figure files should not exceed 10 MB. If a suitable format is chosen, this file size is adequate for extremely high quality figures.
- **Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been published elsewhere.** In order for all figures to be open access, authors must have permission from the rights holder if they wish to include images that have been published elsewhere in non open access journals. Permission should be indicated in the figure legend, and the original source included in the reference list.

## Figure file types

We accept the following file formats for figures:

- EPS (suitable for diagrams and/or images)
- PDF (suitable for diagrams and/or images)

- Microsoft Word (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- PowerPoint (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- TIFF (suitable for images)
- JPEG (suitable for photographic images, less suitable for graphical images)
- PNG (suitable for images)
- BMP (suitable for images)
- CDX (ChemDraw - suitable for molecular structures)

For information and suggestions of suitable file formats for specific figure types, please see our [author academy](#).

## Figure size and resolution

Figures are resized during publication of the final full text and PDF versions to conform to the BioMed Central standard dimensions, which are detailed below.

Figures on the web:

- width of 600 pixels (standard), 1200 pixels (high resolution).

Figures in the final PDF version:

- width of 85 mm for half page width figure
- width of 170 mm for full page width figure
- maximum height of 225 mm for figure and legend
- image resolution of approximately 300 dpi (dots per inch) at the final size

Figures should be designed such that all information, including text, is legible at these dimensions. All lines should be wider than 0.25 pt when constrained to standard figure widths. All fonts must be embedded.

## Figure file compression

- Vector figures should if possible be submitted as PDF files, which are usually more compact than EPS files.
- TIFF files should be saved with LZW compression, which is lossless (decreases file size without decreasing quality) in order to minimize upload time.
- JPEG files should be saved at maximum quality.
- Conversion of images between file types (especially lossy formats such as JPEG) should be kept to a minimum to avoid degradation of quality.

If you have any questions or are experiencing a problem with figures, please contact the customer service team at [info@biomedcentral.com](mailto:info@biomedcentral.com).

## Preparing main manuscript text

[Back to top](#)

Quick points:

- Use double line spacing
- Include line and page numbering
- Use SI units: Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF
- Do not use page breaks in your manuscript

## File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)
- TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)

**Please note:** editable files are required for processing in production. If your manuscript contains any non-editable files (such as PDFs) you will be required to re-submit an editable file when you submit your revised manuscript, or after editorial acceptance in case no revision is necessary.

## Additional information for TeX/LaTeX users

Please use BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile if you use TeX format. Submit your references using either a bib or bbl file. When submitting TeX submissions, please submit both your TeX file and your bib/bbl file as manuscript files. Please also convert your TeX file into a PDF (please do not use a DIV file) and submit this PDF as a supplementary file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by our production team as a reference point to check the layout of the article as the author intended.

The Editorial Manager system checks for any errors in the TeX files. If an error is present then the system PDF will display LaTeX code and highlight and explain the error in a section beginning with an exclamation mark (!).

All relevant editable source files must be uploaded during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the production process.

## TeX templates

[BioMedCentral\\_article](#) (ZIP format) - preferred template

[article](#) (part of the [standard TeX distribution](#))

[amsart](#) (part of the [standard TeX distribution](#))

## Style and language

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Getting a fast, free online [grammar check](#).
- Visiting the [English language tutorial](#) which covers the common mistakes when writing in English.
- Asking a colleague who is proficient in English to review your manuscript for clarity.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates [Nature Research Editing Service](#) and [American Journal Experts](#). BMC authors are entitled to a

10% discount on their first submission to either of these services. To claim 10% off English editing from Nature Research Editing Service, click [here](#). To claim 10% off American Journal Experts, click [here](#).

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in the journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

为便于编辑和评审专家准确评估您稿件中陈述的研究工作，您需要确保文稿英语语言质量足以令人理解。如果您需要英文写作方面的帮助，您可以考虑：

- 获取快速、免费的在线 [语法检查](#)。
- 查看一些有关英语写作中常见语言错误的[教程](#)。
- 请一位以英语为母语的同事审阅您的稿件是否表意清晰。
- 使用专业语言编辑服务，编辑人员会对英语进行润色，以确保您的意思表达清晰，并提出需要您复核的问题。例如我们的附属机构 [Nature Research Editing Service](#) 以及合作伙伴 [American Journal Experts](#) 都可以提供此类专业服务。BMC作者享受首次订单10%优惠，该优惠同时适用于两家公司。您只需点击以下链接即可开始。使用 Nature Research Editing Service的编辑润色10%的优惠服务，请点击[这里](#)。使用 American Journal Experts的10%优惠服务，请点击[这里](#)。

请注意，使用语言编辑服务并非在期刊上发表文章的必要条件，这也并不意味或保证文章将被选中进行同行评议或被接受。

エディターと査読者があなたの論文を正しく評価するには、使用されている英語の質が十分であることが必要とされます。英語での論文執筆に際してサポートが必要な場合には、次のオプションがあります：

- 高速なオンライン [文法チェック](#) を無料で受ける。
- 英語で執筆する際によくある間違いに関する[英語のチュートリアル](#)を参照する。
- 英語を母国語とする同僚に、原稿内の英語が明確であるかをチェックしてもらう。
- プロの英文校正サービスを利用する。校正者が原稿の意味を明確にしたり、問題点を指摘し、英語を向上させます。[Nature Research Editing Service](#) と[American Journal Experts](#) の2つは弊社と提携しているサービスです。BMCのジャーナルの著者は、いずれかのサービスを初めて利用する際に、10%の割引を受けることができます。Nature Research Editing Serviceの10%割引を受けるには、[こちらをクリックしてください](#)。American Journal Expertsの10%割引を受けるには、[こちらをクリックしてください](#)。

英文校正サービスの利用は、このジャーナルに掲載されるための条件ではないこと、また論文審査や受理を保証するものではないことに留意してください。

영어 원고의 경우, 에디터 및 리뷰어들이 귀하의 원고에 실린 결과물을 정확하게 평가할 수 있도록, 그들이 충분히 이해할 수 있을 만한 수준으로 작성되어야 합니다. 만약 영작문과 관련하여 도움을 받기를 원하신다면 다음의 사항들을 고려하여 주십시오:

- [영어 튜토리얼 페이지](#)에 방문하여 영어로 글을 쓸 때 자주하는 실수들을 확인합니다.
- 귀하의 원고의 표현을 명확히 해줄 영어 원어민 동료를 찾아서 리뷰를 의뢰합니다
- 리뷰에 대비하여, 원고의 의미를 명확하게 해주고 리뷰에서 요구하는 문제점들을 식별해서 영문 수준을 향상시켜주는 전문 영문 교정 서비스를 이용합니다. [Nature Research Editing Service](#)와 [American Journal Experts](#)에서 저희와 협약을 통해 서비스를 제공하고 있습니다. BMC에서는 위의 두 가지의 서비스를 첫 논문 투고를 위해 사용하시는 경우, 10%의 할인을 제공하고 있습니다.

Nature Research Editing Service 이용시 10% 할인을 요청하기 위해서는 [여기](#)를 클릭해 주시고, American Journal Experts 이용시 10% 할인을 요청하기 위해서는 [여기](#)를 클릭해 주십시오.

영문 교정 서비스는 게재를 위한 요구사항은 아니며, 해당 서비스의 이용이 피어 리뷰에 논문이 선택되거나 게재가 수락되는 것을 의미하거나 보장하지 않습니다.

## Data and materials

For all journals, BioMed Central strongly encourages all datasets on which the conclusions of the manuscript rely to be either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main paper or additional supporting files, in machine-readable format (such as spread sheets rather than PDFs) whenever possible. Please see the list of [recommended repositories](#) in our editorial policies.

For some journals, deposition of the data on which the conclusions of the manuscript rely is an absolute requirement. Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for journal specific policies.

For all manuscripts, information about data availability should be detailed in an 'Availability of data and materials' section. For more information on the content of this section, please see the Declarations section of the relevant journal's Instruction for Authors. For more information on BioMed Centrals policies on data availability, please see our [editorial policies].

## Formatting the 'Availability of data and materials' section of your manuscript

The following format for the 'Availability of data and materials' section of your manuscript should be used:

"The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) available in the [repository name] repository, [unique persistent identifier and hyperlink to dataset(s) in http:// format]."

The following format is required when data are included as additional files:

"The dataset(s) supporting the conclusions of this article is(are) included within the article (and its additional file(s))."

BioMed Central endorses the Force 11 Data Citation Principles and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a DOI.

For databases, this section should state the web/ftp address at which the database is available and any restrictions to its use by non-academics.

For software, this section should include:

- Project name: e.g. My bioinformatics project
- Project home page: e.g. <http://sourceforge.net/projects/mged>
- Archived version: DOI or unique identifier of archived software or code in repository (e.g. enodo)
- Operating system(s): e.g. Platform independent
- Programming language: e.g. Java
- Other requirements: e.g. Java 1.3.1 or higher, Tomcat 4.0 or higher
- License: e.g. GNU GPL, FreeBSD etc.
- Any restrictions to use by non-academics: e.g. licence needed

Information on available repositories for other types of scientific data, including clinical data, can be found in our [editorial policies](#).

## References

See our [editorial policies](#) for author guidance on good citation practice.

Please check the submission guidelines for the relevant journal and article type.

### **What should be cited?**

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited.

Unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Only footnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE.

Any in press articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

### **How to format your references**

Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for examples of the relevant reference style.

**Web links and URLs:** All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Authors may wish to make use of reference management software to ensure that reference lists are correctly formatted.

## **Preparing tables**

[Back to top](#)

When preparing tables, please follow the formatting instructions below.

- Tables should be numbered and cited in the text in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, Table 2 etc.).
- Tables less than one A4 or Letter page in length can be placed in the appropriate location within the manuscript.
- Tables larger than one A4 or Letter page in length can be placed at the end of the document text file. Please cite and indicate where the table should appear at the relevant location in the text file so that the table can be added in the correct place during production.
- Larger datasets, or tables too wide for A4 or Letter landscape page can be uploaded as additional files. Please see [below] for more information.
- Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls ) or comma separated values (.csv). Please use the standard file extensions.
- Table titles (max 15 words) should be included above the table, and legends (max 300 words) should be included underneath the table.
- Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files, but should be formatted using 'Table object' function in your word processing program.
- Color and shading may not be used. Parts of the table can be highlighted using superscript, numbering, lettering, symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend.
- Commas should not be used to indicate numerical values.

If you have any questions or are experiencing a problem with tables, please contact the customer service team at [info@biomedcentral.com](mailto:info@biomedcentral.com).

## Preparing additional files

[Back to top](#)

As the length and quantity of data is not restricted for many article types, authors can provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

All Additional files will be published along with the accepted article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files, if requested, should be sent by email to the journal's editorial email address, quoting the manuscript reference number. Please do not send completed patient consent forms unless requested.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" should be included as additional files. Since many web links and URLs rapidly become broken, BioMed Central requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. Do not include any individual participant details. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission. Each additional file should be cited in sequence within the main body of text.

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

- File name (e.g. Additional file 1)
- File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- Title of data
- Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

For further guidance on how to use Additional files or recommendations on how to present particular types of data or information, please see [How to use additional files](#).

[Submit manuscript](#)

- [Editorial Board](#)
- [Instructions for Editors](#)
- [Sign up for article alerts and news from this journal](#)

## Follow

- [Follow us on Twitter](#) 

## Annual Journal Metrics

- **Speed**
  - 110 days to first decision for reviewed manuscripts only
  - 89 days to first decision for all manuscripts
  - 196 days from submission to acceptance
  - 24 days from acceptance to publication

### Citation Impact

2.522 - [2-Year Impact Factor](#)

1.199 - [Source Normalized Impact per Paper \(SNIP\)](#)

1.107 - [SCImago Journal Rank \(SJR\)](#)  
5.038 - 5-Year Impact Factor

**Usage**

2,082,940 Downloads  
3,888 Altmetric mentions

- [More about our metrics](#)

Advertisement



**Systematic Reviews**

ISSN: 2046-4053

**Contact us**

- Submission enquiries: [Access here and click Contact Us](#)
- General enquiries: [info@biomedcentral.com](mailto:info@biomedcentral.com)
- [Read more on our blogs](#)
- [Receive BMC newsletters](#)

- [Manage article alerts](#)
- [Language editing for authors](#)
- [Scientific editing for authors](#)
  
- [Policies](#)
- [Accessibility](#)
- [Press center](#)
  
- [Support and Contact](#)
- [Leave feedback](#)
- [Careers](#)

## Follow BMC

- [BMC Twitter page](#) 
- [BMC Facebook page](#) 
- [BMC Weibo page](#) 

By using this website, you agree to our [Terms and Conditions](#), [California Privacy Statement](#), [Privacy statement](#) and [Cookies](#) policy. [Manage cookies/Do not sell my data](#) we use in the preference centre.

## SPRINGER NATURE

© 2021 BioMed Central Ltd unless otherwise stated. Part of [Springer Nature](#).