

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Jéssika Silva de Souza

**CANNABIS NO DESEMPENHO E RESPOSTAS FISIOLÓGICAS INDUZIDAS
PELO EXERCÍCIO: uma revisão sistemática**

Belo Horizonte
2022

Jéssika Silva de Souza

**CANNABIS NO DESEMPENHO E RESPOSTAS FISIOLÓGICAS INDUZIDAS
PELO EXERCÍCIO: uma revisão sistemática**

Versão final

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Fisioterapia Esportiva da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para conclusão do curso.

Orientador: Prof. MSc. Guilherme Ribeiro Branco

Coorientadora: BAppSC. Mariana Gabrich Moraes Campos

Belo Horizonte

2022

S729c Souza, Jéssika Silva de
2022 Cannabis no desempenho e respostas fisiológicas induzidas pelo exercício: uma revisão sistemática. [manuscrito] / Jéssika Silva de Souza – 2022.
27 f.: il.

Orientador: Guilherme Ribeiro Branco
Coorientadora: Mariana Gabrich Moraes Campos

Monografia (especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Bibliografia: f. 21-23

1. Cannabis. 2. Esportes – Aspectos fisiológicos. 3. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos. 4. Fisioterapia esportiva. I. Branco, Guilherme Ribeiro. II. Campos, Mariana Gabrich Moraes. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. IV. Título.

CDU: 615.8:796

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila Margareth Teixeira Adão, CRB 6: nº 2106, da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESPECIALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**CANNABIS NA PERFORMANCE E NAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS INDUZIDAS
PELO EXERCÍCIO:**

Uma revisão sistemática com metanálise

Jessika Silva de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Banca Examinadora designada pela Coordenação do curso de ESPECIALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA, do Departamento de Fisioterapia, área de concentração FISIOTERAPIA ESPORTIVA.

Aprovada em 03 de dezembro de 2022, pela banca constituída pelos membros: Guilherme Ribeiro Branco, Mariana Rodrigues Carvalho de Aquino e Victor Matheus Leite Mascarenhas Ferreira

Renan Alves Resende

Prof. Dr. Renan Alves Resende
Coordenador do curso de Especialização em Fisioterapia

Belo Horizonte, 03 de Janeiro de 2023

RESUMO

Os efeitos da cannabis no desempenho atlético ainda não estão claros. O objetivo desta revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados é investigar os efeitos da cannabis no desempenho induzido pelo exercício e nas respostas fisiológicas em adultos saudáveis. A estratégia de pesquisa foi conduzida nos bancos de dados EMBASE, MEDLINE, PSYCHINFO, AMED, COCHRANE LIBRARY, CINAHL, SPORTDISCUSS e PEDRO sem restrições de idioma ou dados até abril de 2022. Todos os ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de cannabis no desempenho e nas respostas fisiológicas induzidos pelo exercício em adultos saudáveis foram incluídos. Os desfechos de interesse foram força, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, capacidade aeróbica, flexibilidade, velocidade e eventos adversos avaliados usando quaisquer instrumentos válidos. A escala PEDro de 0-10 foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. A força da evidência atual foi avaliada usando a abordagem *Grade of Recommendations Assessment* (GRADE). Dois revisores independentes selecionaram os ensaios e avaliaram a qualidade metodológica, extraíram dados e avaliaram a força das evidências atuais usando a abordagem GRADE. Um terceiro revisor foi acionado em casos de discrepâncias. O protocolo desta revisão foi registrado prospectivamente na PROSPERO e “*Open Science Framework*”. A dosagem aguda de CBD não reduziu a pressão arterial sistólica ou diastólica em repouso, apenas a pressão arterial média comparada ao placebo e a pressão arterial sistólica em estresse. A dosagem crônica não reduziu a pressão arterial monitorada em 24 horas, mas reduziu a rigidez arterial, comparada à dosagem única, aumentando o diâmetro da carótida interna comparada ao placebo em repouso e a dilatação mediada por fluxo comparada ao mesmo grupo tratado com dosagem única de CBD. Os efeitos colaterais foram enxaqueca e tontura no grupo placebo e insônia, falta de apetite, hiperatividade, dor de cabeça e disúria no grupo de intervenção. Conclui-se que o uso de CBD reduz a pressão arterial, porém esse resultado é limitado à análise de apenas um ensaio. São necessários futuros estudos que avaliem melhor os efeitos deste composto associado ao exercício.

Palavras-chave: Cannabis. Canabinoides. Canabidiol. Exercício. Desempenho. Adultos.

ABSTRACT

The effects of cannabis on athletic performance remain unclear. The aim of this systematic review of randomised controlled trials is to investigate the effects of cannabis on exercise-induced performance and physiological responses in healthy adults. Search strategy was conducted on EMBASE, MEDLINE, PSYCHINFO, AMED, COCHRANE LIBRARY, CINAHL, SPORTDISCUSS and PEDRO databases without language or data restrictions up to April 2022. All randomised controlled trials evaluating cannabis use on exercise-induced performance and physiological responses in healthy adults were included. The outcomes of interest were strength, respiratory rate, heart rate, blood pressure, aerobic capacity, flexibility, speed, and adverse events evaluated using any valid instruments. The 0-10 PEDro scale was used to assess methodological quality of included trials. The strength of the current evidence was assessed using the Grade of Recommendations Assessment (GRADE) approach. Two independent reviewers selected trials, and they assessed methodological quality, extracted data, and assessed certainty of the current evidence using the GRADE approach. Potential discrepancies were resolved by consensus and in case of maintained disagreement a third reviewer was consulted to resolve it. Protocol was prospectively registered at PROSPERO and Open Science Framework. Acute CBD dosing did not reduce systolic or diastolic blood pressure at rest, only mean blood pressure compared to placebo and systolic blood pressure under stress. Chronic dosing did not reduce 24-hour monitored blood pressure but reduced arterial stiffness compared to single dosing, increasing internal carotid diameter compared to placebo at rest and flow mediated dilatation compared to the same group treated with single dosing of CBD. Side effects reported were migraine and lightheadedness in the placebo group and insomnia, lack of appetite, hyperactivity, headache and dysuria in the intervention group. It is concluded that the use of CBD reduces blood pressure, but this result is limited to the analysis of only one trial. Future studies are needed to better assess the effects of this compound associated with exercise.

Keywords: Cannabis. Cannabinoids. Canabidiol. Exercise. Performance. Adults.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 MÉTODOS	9
2.1 Estratégia de busca e critérios de inclusão	9
2.2 Tipos de estudo incluídos	9
2.3 Participantes	9
2.4 Intervenções	10
2.5 Comparadores	10
2.6 Desfechos	10
2.7 Seleção de Estudos	10
2.8 Avaliação do risco de viés	11
2.9 Extração de dados	11
2.10 Análise de dados	11
3 RESULTADOS	13
3.1 Características dos estudos incluídos	14
3.2 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés	14
3.3 Efeitos hemodinâmicos da cannabis induzidos pelo exercício	17
3.4 Efeitos colaterais	18
4 DISCUSSÃO	20
5 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE	27

1 INTRODUÇÃO

Cannabis é um termo genérico usado para drogas produzidas a partir de plantas pertencentes ao gênero *Cannabis* (SMALL; CRONQUIST, 1976). O nome científico mais aceito é *Cannabis sativa* Linnaeus, uma espécie que se divide em três subespécies – *sativa*, *indica* e *ruderalis* (HILLING, 2005). Dentro dessas subespécies, há diferentes linhagens chamadas de “*strains*”, que variam de acordo com a concentração de canabinoides e terpenos. Os canabinoides são compostos produzidos pela planta responsáveis pelos efeitos no organismo, já os terpenos são compostos que dão sabor e aroma à planta (BRENNEISEN, 2007). Atualmente, aproximadamente 200 canabinoides diferentes são encontrados na *Cannabis* (HANUŠ *et al.*, 2016), sendo o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ -9-THC) (GAONI; MECHOULAM, 1964) e o canabidiol (CBD) (MECHOULAM; SHVO, 1963) os principais e mais estudados canabinoides e os que têm demonstrado efeitos promissores no controle de diversas condições clínicas, além de atuar como neuroprotetores, antioxidantes e anti-inflamatórios (ZUARDI, 2008).

Como a cannabis continua sendo a substância psicoativa ilegal mais utilizada no mundo (UNODC, 2017), ela segue sendo estigmatizada pelo efeito psicoativo de alguns de seus compostos. Entretanto, seu uso vem aumentando de forma recreativa e medicinal entre a população praticante de exercício físico (AZOZEIFA *et al.*, 2016) devido aos possíveis benefícios na reparação tecidual e nas dores musculares induzidas pelo exercício (PELLATI *et al.*, 2018). No entanto, ainda não há um entendimento claro das implicações da cannabis nas atividades esportivas e o aumento do uso de cannabis tem gerado cada vez mais interesse em entender como seu uso pode influenciar o esporte.

Revisões sistemáticas sobre benefícios de cannabis e eventos adversos para condições clínicas, como espasticidade, depressão e transtornos de ansiedade (WHITING *et al.*, 2015), bem como manejo da dor crônica e pós-operatória (AVIRAM; SAMUELLE-LEICHTAG, 2017) já foram realizadas. No entanto, os efeitos da cannabis no desempenho atlético permanecem incertos (MCCARTNEY *et al.*, 2020). Além disso, outras revisões publicadas sobre os efeitos da cannabis no

exercício não incluíram apenas ensaios clínicos randomizados (KRAMER; SINCLAIR; SHARPE; SARRIS, 2020; TRINH; DIEP; ROBSON, 2017; KENNEDY, 2017; DOCTER *et al.*, 2020) não usaram o sistema *GRADE*, o que pode reduzir o nível de evidência, e, ainda, não incluíram a literatura em línguas diversas do inglês (KRAMER; SINCLAIR; SHARPE; SARRIS, 2020; KENNEDY, 2017; DOCTER *et al.*, 2020). Outro ponto importante é a restrição em relação ao escopo dos estudos, uma vez que essas revisões não analisaram eventos adversos do uso de cannabis (KRAMER; SINCLAIR; SHARPE; SARRIS, 2020; TRINH; DIEP; ROBSON, 2017; DOCTER *et al.*, 2020) ou não especificaram as vias de sua administração da cannabis (TRINH; DIEP; ROBSON, 2017; DOCTER *et al.*, 2020). Desta forma, o objetivo principal desta revisão é analisar os efeitos imediatos e de curto prazo da cannabis no desempenho e nas respostas fisiológicas induzidas pelo exercício em adultos saudáveis quando comparados ao placebo, simulação, lista de espera ou nenhuma intervenção. Secundariamente, tem-se o objetivo de investigar se a qualidade metodológica e as características das intervenções e dos participantes impactam nas estimativas.

2 MÉTODOS

2.1 Estratégia de busca e critérios de inclusão

Esta revisão sistemática seguiu o *checklist* PRISMA (PAGE *et al.*, 2021) e as recomendações Cochrane (HIGGINGS *et al.*, 2022). O protocolo foi registrado prospectivamente na PROSPERO (CRD42022370127) e “Open Science Framework” (DOI 10.17605/OSF.IO/GQB6M – Disponível em: <https://osf.io/gqb6m/>). A estratégia de pesquisa foi realizada nas bases de dados *EMBASE*, *MEDLINE*, *PSYCHINFO*, *AMED*, *COCHRANE LIBRARY*, *CINAHL*, *SPORTDISCUSS* e *PEDro* sem restrições de idioma ou data até abril de 2022. Os termos gerais de pesquisa foram (cannabi* OR Marihuana* OR Marijuana* OR Dronabinol* OR Nabiximol* OR Sativex) AND ((randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*) OR (clinical trial*) OR (random allocation) OR (comparative stud*) OR (crossover stud*)), adaptados aos formatos de cada uma das bases de dados pesquisadas. Também foram realizadas buscas manuais nas listas de referências de revisões sistemáticas identificadas na área para possíveis ensaios não incluídos em nossa pesquisa. A estratégia de busca completa pode ser visualizada no Apêndice 1.

Todos os ensaios controlados randomizados avaliando o uso de cannabis no desempenho e nas respostas fisiológicas induzidas pelo exercício em adultos saudáveis foram incluídos. Os desfechos de interesse foram força, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, capacidade aeróbica, flexibilidade, velocidade e eventos adversos avaliados usando quaisquer instrumentos válidos. Ensaios cujos participantes apresentavam condições de saúde diagnosticadas foram excluídos.

2.2 Tipos de estudo incluídos

Foram incluídos ensaios controlados randomizados paralelos, cruzados ou em *cluster*.

2.3 Participantes

Adultos saudáveis com idade \geq a 18 anos. Foram considerados saudáveis aqueles indivíduos que não possuíam condições médicas adicionais (SULTAN, O'SULLIVAN, ENGLAND, 2020).

2.4 Intervenções

Cannabis prescrita por qualquer via de administração (WANG *et al.*, 2021).

2.5 Comparadores

Intervenção mínima, ou seja, placebo, simulação, lista de espera ou nenhuma intervenção, para investigar os potenciais efeitos dos princípios ativos da Cannabis e qualquer intervenção ativa associada ao uso de cannabis versus intervenção ativa isolada, para investigar seu potencial efeito adicional.

2.6 Desfechos

Nossos desfechos de interesse foram força, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, capacidade aeróbica, flexibilidade, velocidade, eventos adversos e outras medidas possíveis avaliadas por instrumentos válidos. Para força foram considerados testes de 1RM e para flexibilidade e velocidade outras possíveis medidas apresentadas pelos estudos. Para frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e capacidade aeróbica, consideramos frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm), pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), frequência respiratória em incursões respiratórias por minuto (irpm) e capacidade aeróbica avaliadas pelo $Vo^2_{m\acute{a}x}$ em porcentagem ou litros por minuto (l/min), respectivamente.

2.7 Seleção de Estudos

Após estratégia de busca, os estudos identificados foram exportados para um arquivo Endnote® e, em sequência, duplicatas foram removidas. Em seguida, os títulos e resumos foram selecionados por dois revisores independentes (JSS e GRB) e os possíveis textos completos foram avaliados para nossos critérios de

elegibilidade. Foram incluídos estudos que atendiam aos nossos critérios de elegibilidade. As discrepâncias entre revisores foram resolvidas por um terceiro revisor (VCO) (HIGGINS *et al.*, 2022).

2.8 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, dois revisores independentes (JSS e MGMC) utilizaram a escala *PEDro* de 0-10. A escala *PEDro* avalia 10 critérios e a pontuação final varia de 0 a 10, com pontuações mais altas significando maior qualidade metodológica (MACEDO *et al.*, 2010). Em caso de discordância entre os dois revisores, um terceiro revisor (GRB) foi acionado para resolução. Quando disponível, foi prevista utilização das pontuações disponíveis no banco de dados da *PEDro*.

2.9 Extração de dados

Dois revisores independentes (JSS e MGMC) extraíram características e dados de resultados dos estudos elegíveis e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (VCO). Os dados extraídos incluíram: idade dos participantes; via de administração utilizada; composição de cannabis; tempo de uso da terapia; comparador; e resultados de interesse. Para nossos resultados de interesse, extraímos médias, desvios padrão (DP's) e tamanhos de amostra de todos os grupos no imediato e no curto prazo. Os efeitos da cannabis foram considerados imediatos até 24 horas após a administração, a curto prazo acima de 24 horas e até 12 semanas após a administração e a longo prazo acima de 12 semanas. Quando os ensaios compararam mais de uma dosagem da mesma intervenção de interesse com o controle, estava prevista a combinação dos dados de resultados, seguindo as recomendações da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2021).

2.10 Análise de dados

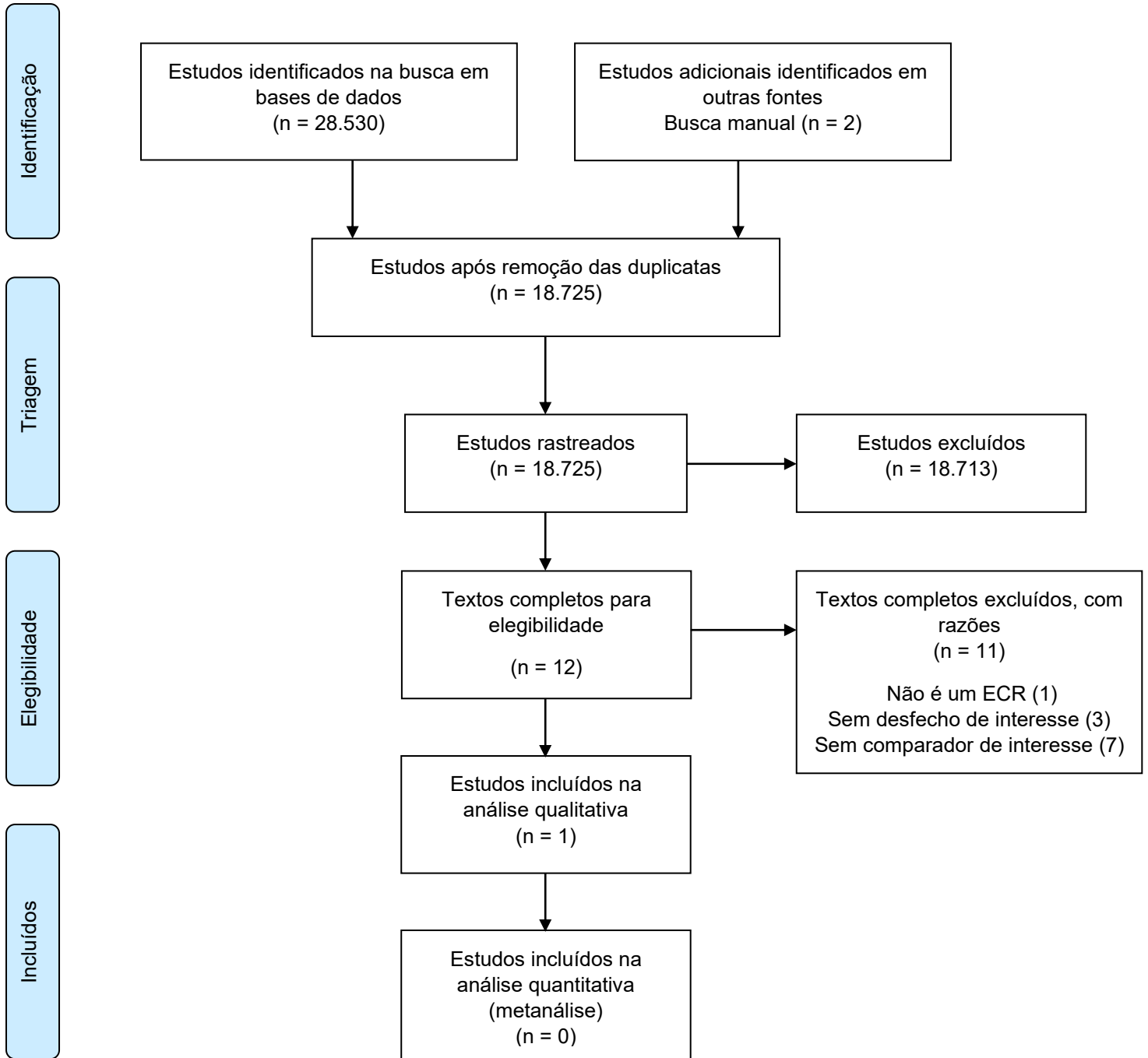
A metanálise planejada usando o modelo de efeitos aleatórios não foi possível devido ao pequeno número de ensaios incluídos. Diferenças médias (MD's) e diferenças médias padronizadas (SMD's) com seus intervalos de confiança de 95%

(IC's) foram apresentadas. Os tamanhos de efeito estimados seriam avaliados usando os *benchmarks* de *Cohen*: $d \geq 0,2$ para pequeno; $d \geq 0,5$ para médio; e $d \geq 0,8$ para grandes efeitos (BOSCO *et al.*, 2015). Todas as análises seriam realizadas usando o *software Comprehensive Meta-analysis*, versão 2.2.04 (*Biostat, Englewood, NJ*).

Dois revisores independentes (JSS e MGMC) avaliaram a qualidade da evidência usando o sistema GRADE (GUYATT *et al.*, 2008). De acordo com o sistema GRADE de quatro níveis, a evidência pode variar de alta a muito baixa qualidade, com níveis baixos indicando que futuros estudos de alta qualidade provavelmente alterarão os efeitos estimados. Na revisão atual, havia previsão para que as evidências começassem com alta qualidade e fossem rebaixadas em um ponto para cada uma das seguintes questões: viés de publicação quando estiver presente na análise de pelo menos dez ensaios (MACEDO *et al.*, 2010); imprecisão quando analisada a amostra < 400 (BOSCO *et al.*, 2015); risco de viés quando $> 25\%$ dos participantes eram de estudos com alto risco de viés (ou seja, pontuação *PEDro* < 6 em 10) (GUYATT *et al.*, 2008); e inconsistência de resultados quando as estatísticas $I^2 > 50\%$; avaliação visual nos *forest plots* ou quando o agrupamento não fosse possível (HIGGINS *et al.*, 2022). As discrepâncias entre revisores seriam resolvidas por um terceiro revisor (VCO). Também estavam previstas análises de sensibilidade/subgrupo para investigar o impacto da qualidade metodológica e potenciais fontes de heterogeneidade.

3 RESULTADOS

Figura 1. Fluxograma da revisão



Fonte: Elaboração própria. n, número de ensaios; ECR, Ensaio Clínico Randomizado.

* Artigos podem ser excluídos por mais de uma razão

3.1 Características dos estudos incluídos

Após a eliminação das duplicatas, foram selecionados 18.725 ensaios, tendo sido apenas um ECR incluído na presente revisão. As principais razões para a exclusão de potenciais textos completos (n = 11) foram um desenho não randomizado (n = 1), não apresentar o desfecho de interesse (n = 3) e não ter o grupo comparador de interesse (n = 7). O ensaio incluído na análise qualitativa investigou uma modalidade terapêutica, sendo essa a cannabis medicinal em comparação com placebo (n = 1). O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1.

O estudo incluído na presente revisão foi publicado em língua inglesa no ano de 2020 com 26 participantes do sexo masculino entre $26,3 \pm 5,6$ anos para o grupo de intervenção e 27 ± 6 anos para o grupo controle. Todos eram saudáveis, sem uso de medicamentos regulares e sem exposição à cannabis no último mês. Não foram apresentados dados a respeito da prática de exercício físico pelos participantes.

Foram analisados os efeitos hemodinâmicos por meio de variáveis cardíacas como pressão arterial sistólica e diastólica, bem como a pressão média e pressão arterial aórtica (mmHg), frequência cardíaca (b/min), débito cardíaco (l/min), volume sistólico (ml), tempo de ejeção (seg), resistência periférica total (MI), velocidade de onda de pulso (m/s), volume de fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (l/min), diâmetro da artéria carótida interna (mm), velocidade sistólica de pico (m/s), diâmetro da artéria braquial na linha de base e no período pós oclusão (mm), dilatação mediada por fluxo (%), velocidade de fluxo sanguíneo da artéria cerebral média esquerda (m/s). Acompanharam-se os efeitos imediatos (um dia) e a curto prazo (sete dias) após a intervenção. As características do estudo são apresentadas na Tabela 1.

3.2 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

A pontuação na escala PEDro de 0 a 10 para o ensaio apresentado foi 9. A razão para o risco de viés foi não realizar uma análise por intenção de tratar (n = 1). As análises da qualidade metodológica e com as recomendações GRADE do estudo são apresentadas na Tabela 2 e na Tabela 3, respectivamente.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (n=1)

Estudos por intervenção	Origem	Participantes	Intervenção	Medidas de desfecho
Sultan S 2020	Homens saudáveis sem condições médicas subjacentes, sem uso de medicamentos regulares e sem exposição à cannabis no último mês. Local: Reino Unido (Europa)	n = 26; idade: N/A; sexo: 26H	Exp = Cannabis por via oral - 600mg de CBD em cápsulas por dia durante 7 dias consecutivos [n=13, idade: 26,3±5,6, sexo: 13H]. Con = Placebo - dose oral por dia durante 7 dias consecutivos [n=13, idade: 27±6, sexo: 13H].	PAS (mmHg); PAD (mmHg); PAM (mmHg); FC (b/min); DC (l/min); VS (ml); TE (seg); RPT (MI); VOP (m/s); VFACI (l/min); DACI (mm); VSP (m/s); DAB-LB (mm); DAB- PO (mm); DMF (%); VFSACM (m/s). Tempo de acompanhamento: Um dia (efeito imediato) e sete dias (curto prazo)

Fonte: Elaboração própria. PAS, Pressão Arterial Sistólica Aórtica; PAD, Pressão Arterial Diastólica Aórtica; PAM, Pressão Arterial Média; FC, Frequência Cardíaca; DC, Débito Cardíaco; VS, Volume Sistólico; TE, Tempo de Ejeção; RPT, Resistência Periférica Total; VOP, Velocidade de Onda de Pulso; VFACI, Volume de Fluxo da Artéria Carótida Interna; DACI, Diâmetro da Artéria Carótida Interna; VSP Velocidade Sistólica de Pico; DAB-LB, Diâmetro da Artéria Braquial na Linha de Base; DAB-PO, Diâmetro da Artéria Braquial Pós-Oclusão; DMF, Dilatação Mediada por Fluxo; VFSACM, Velocidade de Fluxo Sanguíneo da Artéria Cerebral Média; mmHg, milímetros de mercúrio; b/min, batimentos por minuto; l/min, litros por minuto; ml, mililitros; seg, segundos; MI, medida de incerteza; m/s, metros por segundo; mm, milímetros; mg, miligramas; %, porcentagem; H, homens; EXP, grupo experimental; CON, grupo controle; n, tamanho da amostra; CBD, canabidiol.

Tabela 2. Qualidade metodológica do ensaio usando a Escala PEDro de 0-10 (n=1)

Estudo	Alocação randomizada	Cegamento na alocação	Grupos semelhantes na linha de base	Cegamento dos participantes	Cegamento do terapeuta	Cegamento do avaliador	<15% perda da amostra	Análise por intenção de tratar	Diferença entre grupos reportada	Medidas de precisão e variabilidade reportadas	Total (0 a 10)
Cannabis											
Sultan S. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	9

Fonte: Elaboração própria. S, Sim; N, Não.

Tabela 3. Qualidade metodológica do ensaio usando o sistema GRADE (n=1)

População: Adultos Saudáveis Intervenção: Cannabis Comparador: Intervenções mínimas (placebo, simulação, lista de espera ou nenhuma intervenção) Desfechos: Força, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, capacidade aeróbica, flexibilidade, velocidade, eventos adversos e outras medidas possíveis avaliadas por instrumentos válidos			
Estudo	Número de participantes dos estudos	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
<p>Sultan, S. (2020) Tempo de acompanhamento: 1 dia (efeito imediato) e 7 dias (curto prazo)</p> <p>GRADE - Graus de evidência do grupo de trabalho Alta certeza: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito se aproxima da estimativa do efeito. Certeza moderada: Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito provavelmente será próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.</p>	26 (1 ECR)	 BAIXA ^{a,b}	Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

<p>Muito baixa certeza: Temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: O verdadeiro efeito provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.</p>			
<p>Explicações: ^a Rebaixado por imprecisão: menos de 400 participantes incluídos na análise (amostra inferior a 200 foi considerada grave imprecisão e rebaixada em dois níveis). ^b Rebaixado devido à inconsistência: a estatística I 2 foi superior a 50% ou o agrupamento não foi possível ou a sobreposição pobre entre os intervalos de confiança dos efeitos dos estudos incluídos na metanálise.</p>			

Fonte: Elaboração própria

3.3 Efeitos hemodinâmicos da cannabis induzidos pelo exercício

A pressão arterial sistólica e diastólica, bem como a pressão média (mmHg), frequência cardíaca (b/min), débito cardíaco (l/min), volume sistólico (ml), tempo de ejeção (seg) e resistência periférica total (MI) foram medidos utilizando-se um *Finometer*®. A dosagem aguda de CBD (dia 1) em repouso não alterou significativamente a pressão arterial sistólica (P = 0,08) ou diastólica (P = 0,09), mas reduziu consideravelmente a pressão arterial média (P = 0,04) (MD = -2 mmHg, IC 95%: -3,6 a -0,3) em comparação ao placebo. Não houve alterações significantes para a dosagem crônica na pressão arterial sistólica, diastólica ou média (dia 7).

O exercício isométrico aumentou significativamente a pressão arterial de forma geral no grupo de tratamento CBD e no grupo placebo. A pressão arterial sistólica foi significativamente menor no grupo CBD em comparação ao placebo após uma dosagem única (P = 0,001; MD = -6 mmHg, IC 95%: -10 a -1) ou dosagem repetida de CBD (P = 0,02; MD = -5,7 mmHg, IC 95%: -10 a -1).

A dosagem aguda de CBD reduziu significativamente a pressão arterial sistólica nos minutos 2 (P = 0,02, MD = -6,6 mmHg, IC 95%: -12,7 a -0,4) e 3 (P = 0,03, MD = -6,5 mmHg, IC 95%: -12,7 a -0,3) durante o estresse. Após 7 dias de dosagem de CBD, a diferença média na pressão arterial sistólica comparada ao placebo foi de -8

mmHg (IC 95%: -15,7 a -0,57, $P = 0,02$) no primeiro minuto de estresse. Após 6 dias de uso de CBD, não houve diferença significativa na medida da pressão arterial após 24 horas entre os dois grupos de tratamento.

A pressão arterial e a rigidez arterial foram medidas por meio da análise da velocidade de onda de pulso (m/s) usando um *Vicorder*®. Não houve diferença na pressão arterial aórtica ou na rigidez arterial entre os dois grupos de tratamento em repouso após dosagem aguda ou repetida. A dosagem crônica de CBD (por 7 dias) reduziu significativamente a rigidez arterial (PWV: MD = -0,44 m/s, 95%: -0,01 a 0,9, $P = 0,05$) comparada à dosagem única recebida no dia 1.

O volume de fluxo sanguíneo da artéria carótida interna (l/min), diâmetro da artéria carótida interna (mm), velocidade sistólica de pico (m/s) e diâmetro da artéria braquial (mm) foram medidos por meio de um Ultrassom duplex e pelo “*QUIPU Suite cardiovascular*”. A dilatação mediada por fluxo (%) medida por uma sonda linear (L15-4 MHz) de ultrassom de alta resolução e a velocidade de fluxo sanguíneo da artéria cerebral média esquerda (m/s) foi medida utilizando uma sonda Doppler transcraniana de baixa frequência *Viasys Healthcare*®. A dosagem crônica de CBD por 7 dias aumentou significativamente o diâmetro da artéria carótida interna (MD = +0,55 mm, IC 95%: 0,1 a 0,9, $P = 0,01$) sem aumentar significativamente o volume de fluxo sanguíneo da mesma ($P = 0,07$) quando comparado ao placebo em repouso. A dosagem repetida de CBD também aumentou significativamente o diâmetro da carótida interna (MD = +0,43 mm, IC 95%: -0,8 a 0, $P = 0,05$) e a dilatação mediada por fluxo (MD = +3,5%, IC 95%: -6,2 a -0,6, $P = 0,02$, $n = 6$ em cada grupo) em comparação com o mesmo grupo tratado com CBD após uma dose única no dia 1. Não foram observadas diferenças na velocidade de fluxo sanguíneo da artéria cerebral média ou nos parâmetros da artéria carótida comum e artéria braquial entre os dois grupos após o tratamento.

3.4 Efeitos colaterais

Após a administração de CBD, foram relatados efeitos colaterais, como falta de apetite entre os dois grupos após o tratamento no dia 4 ($n = 1$), dor de cabeça no dia 3 ($n = 1$), insônia nos dias 2 e 3 ($n = 1$), hiperatividade nos dias 2 e 3 ($n = 1$) e disúria

nos dias 5 e 6 ($n = 1$). Após a administração do placebo, os indivíduos relataram enxaqueca no dia 4 ($n = 1$) e tontura no dia 6 ($n = 1$).

4 DISCUSSÃO

Nesta revisão de ensaios clínicos randomizados, investigamos os efeitos do uso da cannabis associados à performance e aos efeitos fisiológicos induzidos pelo exercício comparado a intervenções mínimas, nenhuma intervenção ou qualquer intervenção ativa a fim de investigar o efeito isolado ou adicional da cannabis.

Aparentemente, a cannabis sob a forma de CBD apresentou efeitos hemodinâmicos em repouso e durante o estresse. A dosagem aguda de CBD não reduziu a pressão arterial sistólica ou diastólica em repouso, mas reduziu a pressão arterial média em comparação ao placebo, além de reduzir a pressão arterial sistólica nos minutos finais de estresse. A dosagem crônica não reduziu a pressão arterial monitorada ao longo de 24 horas entre os grupos de tratamento, mas reduziu a rigidez arterial quando comparada à dosagem única, além de aumentar o diâmetro da carótida interna comparada ao placebo em repouso e a dilatação mediada por fluxo em comparação com o mesmo grupo tratado com uma dose única de CBD no dia 1. Além disso, foram observados efeitos colaterais específicos, como enxaqueca e tontura para o grupo placebo e insônia, falta de apetite, hiperatividade, e disúria no grupo tratado com CBD.

Outros estudos sugerem que há um aumento da pressão arterial com o uso da cannabis no período de repouso anterior ao estresse (RENAUD; CORMIER, 1986), o que difere dos resultados obtidos a partir da análise do estudo incluído nesta revisão. Essa discrepância pode ser explicada, especulativamente, pelo princípio ativo utilizado em cada um dos estudos. Aquele que demonstrou aumento da pressão arterial utilizou um cigarro com maior concentração de THC como intervenção (RENAUD; CORMIER, 1986), sendo esta uma substância psicoativa (GAONI; MECHOULAM, 1964) que tende a elevar a frequência cardíaca e fluxo sanguíneo, o que pode contribuir para o aumento da pressão arterial (BEACONSFIELD; GINSBURG; RAINSBURY, 1972). Por outro lado, o estudo analisado nesta revisão apresentou redução da pressão arterial em repouso com a utilização de cápsulas de CBD por via oral, sendo o CBD uma substância com propriedades antagônicas ao THC, tendendo a reduzir seu efeito de tendência à elevação da frequência cardíaca (PERTWEE, 2000). Outro estudo identificou um

aumento da frequência cardíaca durante exercício e no período de recuperação com o uso da cannabis (STEADWARD, R.D.; SINGH, M., 1975), enquanto os resultados da presente revisão apresentaram menor frequência cardíaca durante exercício e no período de recuperação, quando comparado ao placebo. A diferença novamente pode ser resultante do princípio ativo utilizado no grupo de intervenção, já que o estudo que demonstrou aumento da frequência cardíaca utilizou THC, enquanto aquele que apresentou redução utilizou CBD, sugerindo mais uma vez que esta variável cardíaca pode ser alterada de acordo com o princípio ativo e dosagem utilizados, tendo o THC maior tendência ao aumento dos parâmetros cardiovasculares como frequência cardíaca e pressão arterial. Assim, sugere-se que novos estudos que comparem os efeitos de diferentes princípios ativos, dosagens e vias de administração sejam realizados de modo a esclarecer estas diferenças aqui apontadas.

Apesar da aparente boa qualidade metodológica do único ensaio controlado randomizado incluído nesta revisão, os resultados obtidos indicam que há poucas evidências de alta qualidade na literatura que associem o uso de cannabis à performance e aos efeitos fisiológicos induzidos pelo exercício. Esta escassez, portanto, não nos permite identificar com clareza os reais efeitos dessa interação, e, talvez se deva, em parte, à natureza ilegal da Cannabis. Um ponto positivo é que há cada vez mais interesse no tema, uma vez que o uso desse composto vem ganhando força na cena esportiva e a proibição tem sido cada vez mais debatida. Diante disso, há um grande potencial para a elaboração de novos ensaios clínicos randomizados que levem a mais questionamentos a respeito dos efeitos da Cannabis no desempenho esportivo e isso se traduza em novas diretrizes sobre o status de proibição e possíveis alterações na atual política de doping.

No que diz respeito à classificação da Cannabis como doping, embora o CBD seja permitido pela WADA, o THC e todos os outros canabinoides fazem parte da lista proibida devido às suas propriedades psicoativas (WADA, 2022). O estudo incluído nesta revisão utilizou a cannabis sob a forma do canabinoide CBD e obteve resultados favoráveis ao controle de parâmetros cardiovasculares, como pressão arterial e frequência cardíaca, o que mostra que essa substância atualmente permitida pela WADA pode afetar o controle hemodinâmico do corpo, assim como o

THC, que, por sua vez, é considerado doping. Por outro lado, apesar dos efeitos hemodinâmicos resultantes do uso da Cannabis, não houve associação desses efeitos com o desempenho durante ou após o exercício, indicando que não necessariamente essas alterações teriam resultados positivos na performance esportiva.

O estudo incluído nesta revisão apresentou seus resultados a partir do uso de um canabinoide específico, o CBD. O uso desses canabinoides isolados, embora seja indicado para diversas condições, como manejo de dor crônica, distúrbios de ansiedade e sono, (WHITING, 2015), apresenta resultados limitados quando comparado ao uso associado de todos os canabinoides (JOHNSON *et al.*, 2010; JOHNSON *et al.*, 2013), bem como de outros compostos da Cannabis, como terpenos e flavonoides, conhecida como “*Entourage Effect*” (ou Efeito Comitiva) para obtenção de maior eficácia terapêutica e menos efeitos colaterais (BEN-SHABAT *et al.*, 1998).

Os achados desta revisão sistemática são de grande valor, pois apontam para necessidade de maior quantidade de estudos de alta qualidade que possam investigar os efeitos da cannabis no exercício físico, uma vez que o interesse no tema vem crescendo ao longo dos anos com o aumento de seu uso por parte da população adepta à prática esportiva (AZOZEIFA *et al.*, 2016).

Esta revisão sistemática possui algumas limitações potenciais. Investigamos os efeitos hemodinâmicos da cannabis induzidos pelo exercício, pois são aspectos considerados importantes na prática esportiva. No entanto, há outros desfechos que devem ser investigados de maneira criteriosa, como medidas pulmonares que possuem associação com a performance esportiva, o que não foi possível devido ao fato de que o único ensaio incluído não analisou essas variáveis. Pela mesma razão, não foi possível a realização de metanálise e de análises de sensibilidade devido ao pequeno número de ensaios incluídos. Investigações futuras deveriam, então, explorar a interação da Cannabis com o exercício físico em um maior número de desfechos.

5 CONCLUSÃO

Os efeitos da Cannabis induzidos pelo exercício permanecem pouco claros devido ao pequeno número de estudos disponíveis na literatura que tenham boa qualidade metodológica. Portanto, até o presente momento, pode-se apenas alcançar conclusões limitadas sobre o tema. Há evidências de boa qualidade que sugerem que o uso da Cannabis sob a forma de CBD reduza a pressão arterial quando comparado ao placebo em repouso e durante o estresse induzido pelo exercício, mas é importante ressaltar que esse resultado é limitado à análise de apenas um ensaio incluído nesta revisão.

REFERÊNCIAS

1. AVIRAM, J.; SAMUELLE-LEICHTAG, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain Physician**. N. 6, p. 755-796, 2017.
2. AZOZEIFA, A. *et al.* National estimates of marijuana use and related indicators – National Survey on Drug Use and Health, United States, 2002–2014. **MMWR Surveillance Summaries**. V. 65, n. 11, p. 1-28, 2016.
3. BEACONSFIELD, P.; GINSBURG, J.; RAINSBURY, R. Marijuana Smoking - Cardiovascular Effects in Man and Possible Mechanisms. **The New England Journal of Medicine**. v. 287, p.209-212, 1972.
4. BEN-SHABAT, S.; FRIDE, E.; SHESKIN, T.; TAMIRI, T.; RHEE, M.H.; VOGEL, Z.; BISOGNO, T.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V.; MECHOULAM, R. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. **European Journal of Pharmacology**. v. 353. n. 1, p. 23-31, 1998
5. BOSCO, F.A. *et al.* Correlational effect size benchmarks. **Journal of Applied Psychology**. V. 100, n. 2, p. 431, 2015.
6. BRENNEISEN, R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. In: ELSOHLY, M.A. **Marijuana and the Cannabinoids**. New Jersey: Humana Press Inc., 2007.
7. DOCTER, C. *et al.* Cannabis Use and Sport: A Systematic Review. **Sports Health**. V. 12, n. 2, p. 189-199, 2020.
8. GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. **Journal of the American Chemical Society**. V. 86, n. 8, p. 1646–1647, 1964.
9. GUYATT, G.H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**. V. 336, n. 7650, p. 924-26, 2008.
10. HANUŠ, L.O. *et al.* Phytocannabinoids: a unified critical inventory. **Natural Product Reports**. V. 33, n. 12, p. 1357-1392, 2016.
11. HIGGINS, J.P.T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). **Cochrane**. 2022.
12. HILLING, K.W. Genetic evidence for speciation in cannabis (cannabaceae). **Genetic Resources and Crop Evolution**. V. 52, n. 2, p. 161–180, 2005.
13. JOHNSON, J.R.; BURNELL-NUGENT, M.; LOSSIGNOL, D.; GANAE-MOTAN, E.D.; POTTS, R.; FALLON, M.T. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-

controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. **Journal of Pain and Symptom Management**. v. 39, n. 2, p. 167-179, 2010.

14. JOHNSON, J.R.; LOSSIGNOL, D.; BURNELL-NUGENT, M.; FALLON, M.T. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. **Journal of Pain and Symptom Management**. v. 46, n. 2, p. 207-218, 2013.

15. KENNEDY, M.C. Cannabis: Exercise performance and sport. A systematic review. **Journal of Science and Medicine in Sport**. V. 20, n. 9, p. 825-829, 2017.

16. KRAMER, A. *et al.* Chronic cannabis consumption and physical exercise performance in healthy adults: a systematic review. **Journal of Cannabis Research**. V. 2, n. 2., p. 34, 2020.

17. MACEDO, L.G. *et al.* There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. **Journal of clinical epidemiology**. V. 63, n. 8, p. 920-25, 2010.

18. McCARTNEY, D. *et al.* Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research. **Sports Medicine Open**. V. 6, n. 1, p. 27, 2020.

19. MECOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish-I. The structure of cannabidiol. **Tetrahedron**. V. 19, n. 12, p. 2073-2078, 1963.

20. PAGE, M.J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**. V. 89, n.10, 2021.

21. PELLATI, F. *et al.* Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. **Biomed Research International**. P. 1-15, 2018.

22. PERTWEE, R.G. Neuropharmacology and therapeutic potential of cannabinoids. *Addiction Biology*. v. 5, n. 1, p. 37-46, 2000.

23. RENAUD, A.M.; CORMIER, Y. Acute effects of marijuana smoking on maximal exercise performance. *Medicine & Science in Sports and Exercise*. v. 18, p. 685-689, 1986.

24. SMALL, E.; CRONQUIST, A. A practical and natural taxonomy for cannabis. **Taxon**. V. 25, n. 4, p. 405-435, 1976.

25. STEADWARD, R.D.; SINGH, M. Effects of smoking marijuana on physical performance. *Medicine & Science in Sports and Exercise*. v. 7, p. 309-311, 1975.

26. SULTAN, S.R.; O'SULLIVAN, S.E.; ENGLAND, T.J. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men:

A randomised controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**. V. 86, n. 6, p. 1125-1138, 2020.

27. TRINH, K.V.; DIEP, D.; ROBSON, H. Marijuana and Its Effects on Athletic Performance: A Systematic Review. **Clinical Journal of Sports Medicine**. v. 28, n. 4, p. 350-357, 2017.

28. UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime World Drug Report – “Global Overview of Drug Demand and Supply – Latest trends, cross-cutting issues”, 2017. Disponível em: www.unodc.org/wdr2017/em/drug-demand-and-supply.html.

29. WADA – World Anti-Doping Agency – “World Anti-Doping Code International Standard Prohibited List”, 2022. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/world-anti-doping-code?gclid%20=CjwKCAjwh4ObBhAzEiwAHzZYU-KI6ShrAVF4799mFZc73kJsK4nINdRsopUY6z%20pYAZMFDGmR5C%20O1Bo%20CogcQAvDBwE>.

30. WANG, L. *et al.* Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. **British Medical Journal**. v. 374, n. 1034, 2021.

31. WHITING, P.F. *et al.* Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. v. 313, n. 24, p. 2456-73, 2015.

32. ZUARDI, A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 30, n. 3, p. 271-80, 2008.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Estratégia de busca conduzida até 4 de abril de 2022

OVID (AMED - Allied and Complementary Medicine, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, Medline, PsycInfo)

1. randomised controlled trial*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
2. Randomized Controlled Trial.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
3. random allocation.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
4. Comparative Stud*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
5. Controlled Clinical Trial*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
6. double-blind method*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
7. single-blind method*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
8. Clinical Trial*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
9. crossover stud*.mp. [mp=ab, hw, ti, tn, ot, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, ui, sy, tc, id, tm, sh, kw, tx, ct]
10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. Cannabis.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
12. Cannabis sativa.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]

13. Cannabis indica.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
14. Cannabis medicine.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
15. Medical cannabis.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
16. Cannabinoid*.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
17. Cannabidiol*.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
18. CBD.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
19. Tetrahydrocannabinol*.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
20. Delta-9-tetrahydrocannabinol*.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
21. THC.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
22. Marijuana.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
23. Marihuana.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
24. Medical marijuana.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
25. Medical marihuana.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
26. Dronabinol.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
27. Nabiximol.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]

28. Sativex.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
29. Endocannabinoid system.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
30. Cannabis strain.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
31. Cannabis compounds.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
32. Synthetic cannabinoids.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
33. cannabi*.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tn, dm, mf, dv, kf, fx, dq, nm, ox, px, rx, an, ui, sy, tc, id, tm, sh, tx, ct]
34. 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
35. 10 and 34

PEDro

Abstract & Title: cannabi*

Therapy: not applicable

Problem: not applicable

Body Part: not applicable

Subdiscipline: not applicable

Topic: not applicable

Method: clinical trial

Author/Association: not applicable

Title Only: not applicable

Source: not applicable

Published Since: not applicable

New records added since: not applicable

Score of at least: not applicable

EBSCO (SPORTDISCUSS and CINAHL)

S1. (cannabi* OR Marihuana* OR Marijuana* OR Dronabinol* OR Nabiximol* OR Sativex) AND ((randomized controlled trial*) OR (randomised controlled trial*) OR (clinical trial*) OR (random allocation) OR (comparative stud*) OR (crossover stud*))