



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JESSIANE BISPO DE SOUZA

**CANABIDIOL PARA CONTROLE GLICÊMICO EM DIABETES MELLITUS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

São Cristóvão - SE

2026

JESSIANE BISPO DE SOUZA

**CANABIDIOL PARA CONTROLE GLICÊMICO EM DIABETES MELLITUS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Adriana Gibara Guimarães

Linha de Pesquisa: Química e Farmacologia de Produtos Naturais e Sintéticos

São Cristóvão - SE

2026

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Souza, Jessiane Bispo de

S729c Canabidiol para controle glicêmico em Diabetes Mellitus :
uma revisão sistemática e meta-análise / Jessiane Bispo de Souza ;
orientadora Adriana Gibara Guimarães. – São Cristóvão, SE, 2026

46 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade Federal de Sergipe, 2026.

1. Canabidiol. 2. Controle glicêmico. 3. Hiperglicemia. I.
Guimarães, Adriana Gibara, orient. II. Título.

CDU 615.322:616.379-008.64

RESUMO

CANABIDIOL PARA CONTROLE GLICÊMICO EM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE. Jessiane Bispo de Souza, São Cristóvão/SE, 2026.

A perda da função das células beta pancreáticas, associada resistência à insulina, contribui para a hiperglicemia persistente característica do Diabetes Mellitus (DM). Esse descontrole glicêmico promove alterações em marcadores bioquímicos, como a HbA1C, glicemia de jejum e pós-prandial e níveis de insulina. Embora a farmacoterapia seja essencial para o manejo do DM, seus efeitos adversos, principalmente gastrointestinais e hipoglicemiantes podem comprometer a adesão ao tratamento. Nesse cenário, o canabidiol (CBD), fitocanabinoide derivado da *Cannabis sativa*, tem demonstrado grande potencial terapêutico para diversas condições, incluindo epilepsia, dor crônica e DM. Diante disso, esta revisão sistemática buscou analisar evidências sobre o uso do CBD no controle da hiperglicemia. A busca em quatro bases de dados identificou 856 artigos, dos quais 15 estudos foram selecionados, sendo 14 pré-clínicos e 1 clínico. Nove estudos pré-clínicos demonstraram redução dos níveis de glicose, possivelmente associada à modulação do sistema endocanabinoide, especialmente na inibição da degradação da anandamida e consequente estimulação de receptores canônicos e não canônicos que também fazem parte do controle metabólico. A metanálise dos 14 estudos *in vivo* indicou que o CBD diminuiu significativamente a glicemia. Os estudos apresentaram um risco de viés variando de baixo a moderado. Conclui-se que, o CBD apresenta potencial para o controle da hiperglicemia, embora sejam necessários mais estudos pré-clínicos e clínicos para elucidar os mecanismos envolvidos na regulação dos níveis glicêmicos e assim, nortear novas abordagens terapêuticas e pesquisas sobre o tema, servindo como um material de apoio para possíveis aplicabilidades clínicas.

Palavras-chave: Canabidiol, controle glicêmico, hiperglicemia.

ABSTRACT

CANNABIDIOL FOR GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Jessiane Bispo de Souza, São Cristóvão/SE, 2026.

The loss of pancreatic beta cell function, associated with insulin resistance, contributes to the persistent hyperglycemia characteristic of Diabetes Mellitus (DM). This glycemic dysregulation promotes alterations in biochemical markers, such as HbA1c, fasting and postprandial blood glucose, and insulin levels. Although pharmacotherapy is essential for the management of DM, its adverse effects, mainly gastrointestinal and hypoglycemic, can compromise adherence to treatment. In this scenario, cannabidiol (CBD), a phytocannabinoid derived from *Cannabis sativa*, has demonstrated great therapeutic potential for various conditions, including epilepsy, chronic pain, and DM. Therefore, this systematic review sought to analyze evidence on the use of CBD in the control of hyperglycemia. The search in four databases identified 856 articles, of which 15 studies were selected, 14 preclinical and 1 clinical. Nine preclinical studies demonstrated a reduction in glucose levels, possibly associated with modulation of the endocannabinoid system, especially in the inhibition of anandamide degradation and consequent stimulation of canonical and non-canonical receptors that are also part of metabolic control. A meta-analysis of 14 *in vivo* studies indicated that CBD significantly decreased blood glucose levels. The studies presented a risk of bias ranging from low to moderate. It is concluded that CBD shows potential for controlling hyperglycemia, although further preclinical and clinical studies are needed to elucidate the mechanisms involved in regulating blood glucose levels and thus guide new therapeutic approaches and research on the subject, serving as supporting material for possible clinical applications.

Keywords: Cannabidiol, hyperglycemia, glycemic control.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 - <i>Complicações micro e macrovasculares decorrentes da hiperglicemia</i>	13
Figura 2 - Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1 e 2.....	14
Figura 3 - <i>Cannabis sativa</i>	18
Figura 4 - Taxonomia simplificada da <i>Cannabis</i>	19
Figura 5 - Estrutura química de alguns fitocanabinoides	20
Figura 6 - Classificação de substâncias canabinoides	21
Figura 7 - Receptores canônicos e alguns receptores das vias não canônicas	22
Figura 8 - Formas de sinalização dos endocanabinoides.....	23
Figura 9 - Alvos moleculares do canabidiol.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG - 2-araquidonoilglicerol

5- HT1A - 5-hidroxitriptamina

AEA - Anandamida

AGEs - Produtos finais de glicação avançada

ALEs - Produtos finais da lipoxidação Avançado

ASD - Transtorno do Espectro Autista

ATP- Adenosina Trifosfato

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CBD - Canabidiol

CBDA - Ácido canabidiólico

CBGA - Ácido canabigerólico

CBN - Canabinol

CBDV - Canabidivarina

CB1 - Receptor Canabinoide tipo 1

CB2 - Receptor Canabinoide tipo 2

DAGL - Lipase de diacilglicerol

DeCS - Descritores de saúde

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DPP-4 - Dipeptidil Peptidase - 4

FAAH - Amida Hidrolase de Ácido Graxo

FRAP - Poder antioxidante redutor férrico

GIP - Peptídeo Insulínico Dependente de Glicose

GLP-1 - Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon

GPR18 - Receptor de Proteína G Acoplado

GPR55 - Receptor de Proteína G Acoplado

GPR119 - Receptor de Proteína G Acoplado

GSH - Conteúdo Reduzido de Glutathione

HbA1c - Hemoglobina Glicada
HOMA- 2 - Avaliação do Modelo de Homeostase 2
HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal
LOX-1 - Lipoproteína de baixa densidade oxidada
MD - Diferença Média
MAGL - Lipase de monoacilglicerol
MeSH - Cabeçalhos de Assunto Médico
NAPE-PLD - N-acilfosfatidil etanolamina fosfolipase
PE - Fosfatidiletanolamina
PICOS - Paciente ou patologia, intervenção, controle, desfechos e tipo de estudo
PPAR - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma
PRISMA - Itens de Relato Preferenciais para Revisão Sistemática e Meta-análise
PROSPERO - Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas
ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
ROS - Espécies reativas de oxigênio
SEC - Sistema endocanabinoide
SGLT-2 - Cotransportador de Sódio-Glicose 2
SMD - Diferença Média Padronizada
SYRCLE - Centro de Revisão Sistemática para Experimentação Animal em Laboratório
THC - Tetrahydrocannabinol
THCV - Tetrahydrocannabinol
TRPV1 - Receptor Transitório Vanilóide Tipo 1
TRPV2 - Receptor Transitório Vanilóide Tipo 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 GERAL.....	11
2.2 ESPECÍFICOS.....	11
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 Alterações glicêmicas e hiperglicemia.....	12
3.2 Diabetes Mellitus.....	13
3.3 Abordagens terapêuticas no diabetes mellitus.....	15
3.4 Terapias complementares no controle do diabetes.....	16
3.5 Cannabis sativa e seus compostos bioativos.....	17
3.6 Sistema endocanabinoide.....	21
3.7 Canabidiol (CBD).....	25
3.8 Evidências do uso do canabidiol no diabetes mellitus.....	27
CAPÍTULO I.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que corresponde aos níveis elevados e persistentes de glicose no sangue (Melanie et al., 2024). Dentre sua classificação, essa disfunção pode ser proveniente da perda da função das células beta pancreáticas e consequentemente a diminuição da produção de insulina. Os sintomas típicos e sugestivos ao diabetes envolvem poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga, perda de peso, desidratação, visão turva, infecções recorrentes e dificuldade na cicatrização de feridas (Melanie et al., 2024; Chan et al., 2026).

O (DM1) corresponde a aproximadamente 5% dos casos e tem como base fisiopatológica a destruição autoimune das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Já o (DM2) é o mais prevalente, representando cerca de 95% dos casos, sendo caracterizado pela resistência à insulina associada à disfunção progressiva das células beta, o que resulta no aumento persistente dos níveis de glicose no sangue. Além desses, existe o diabetes gestacional e outros tipos menos prevalentes (Jumbo et al., 2020; Abel et al., 2024; Duncan et al., 2025).

De acordo com uma projeção global recentemente publicada estima-se que até o ano de 2050, cerca de 852.5 milhões de pessoas irão conviver com o DM, e somente no Brasil essa estimativa é de 24 milhões (Duncan et al., 2025). Somado a isso, o controle adequado do DM é um desafio contínuo, e a busca por novos tratamentos eficazes e complementares é fundamental para melhorar a qualidade de vida, reduzir efeitos adversos, aumentando assim a adesão à medicação e a resposta terapêutica (Santos et al., 2021).

Além disso, pessoas que convivem com DM, possuem alteração na secreção e resistência à insulina que ocasiona complicações micro e macrovasculares multissistêmicas desencadeando em inúmeras comorbidades associadas ao descontrole glicêmico (De Paula et al., 2024). Na hiperglicemia persistente, os elevados níveis de glicose sanguínea induzem um desequilíbrio redox, que pode ser causado tanto como uma consequência da hiperglicemia, quanto um efeito danoso que potencializa os danos associados à fisiopatologia do DM, visto que é está entre os principais mecanismos envolvidos na disfunção metabólica, constituindo um dos inúmeros processos danosos que acometem o corpo humano neste cenário (Gomes et al., 2019; Chen et al., 2025).

A farmacoterapia do DM especialmente no DM2, envolve a utilização de medicamentos hipoglicemiantes com diferentes mecanismos de ação, incluindo estímulo à secreção de insulina, melhora na sensibilidade à insulina diminuindo a absorção de glicose pelo intestino, ou modulação dos hormônios incretínicos, entre outras vias de ativação (ADA, 2021). Porém, de maneira controversa, apesar de eficientes, algumas das principais terapias convencionais e mais utilizadas para o tratamento do DM são limitadas e podem causar efeitos adversos como os desconfortos gastrointestinais, que podem influenciar na diminuição da adesão ao tratamento pelo paciente (Domingos et al., 2024). Algumas estratégias como avaliação do risco cardiovascular, Índice de Massa Corporal (IMC), taxa de filtração glomerular, risco de hipoglicemia, tolerabilidade e efeitos adversos são recomendadas para a escolha e indicação médica dos hipoglicemiantes orais, a fim de reduzir estes efeitos, porém, essas medidas não conferem uma garantia de nulidade desses efeitos adversos (Ruy Lyra et al., 2024; Nabrdalik et al., 2024).

Dessa forma, nos últimos anos, o interesse no potencial terapêutico do CBD, um composto não psicoativo da planta *Cannabis sativa*, tem sido fonte de pesquisa e investigação para o tratamento de diversas doenças (Viana et al., 2024; Omena et al., 2022). Estudos pré-clínicos indicam que o CBD possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, o que pode ser benéfico para o manejo de várias condições crônicas, incluindo o DM2 (Torres et al., 2023). Devido isso, mecanismos pelos quais o CBD pode influenciar a patologia do DM envolvem múltiplas vias bioquímicas. Estudos sugerem que o CBD pode modular o sistema endocanabinoide, que desempenha um papel na regulação do metabolismo energético e na homeostase da glicose. Além disso, o CBD pode interferir na sinalização inflamatória, que é um componente crítico na progressão do DM2 e suas complicações (Wiciński et al., 2023).

Sendo assim, a investigação sobre o efeito do CBD no DM necessita de mais investigações, para avaliar sua eficácia no tratamento e prevenção de comorbidades associadas (De Lima et al., 2021). Dessa forma, esse estudo buscou reunir a base de conhecimento existente ao compilar e analisar os efeitos do CBD na hiperglicemia, mapeando seus potenciais benefícios no controle glicêmico e, assim, possibilitando a identificação de novas perspectivas e abordagens terapêuticas para o manejo do DM.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, as evidências científicas sobre os efeitos do canabidiol no controle da hiperglicemia.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar e sintetizar os estudos experimentais e/ou clínicos que investigaram o uso do canabidiol na hiperglicemia ou em condições associadas ao DM;
- Avaliar o efeito do canabidiol sobre parâmetros glicêmicos;
- Verificar a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos selecionados;
- Analisar os possíveis mecanismos de ação do canabidiol no controle glicêmico;
- Medir o tamanho do efeito do canabidiol frente à hiperglicemia.

3. REVISÃO DA LITERATURA

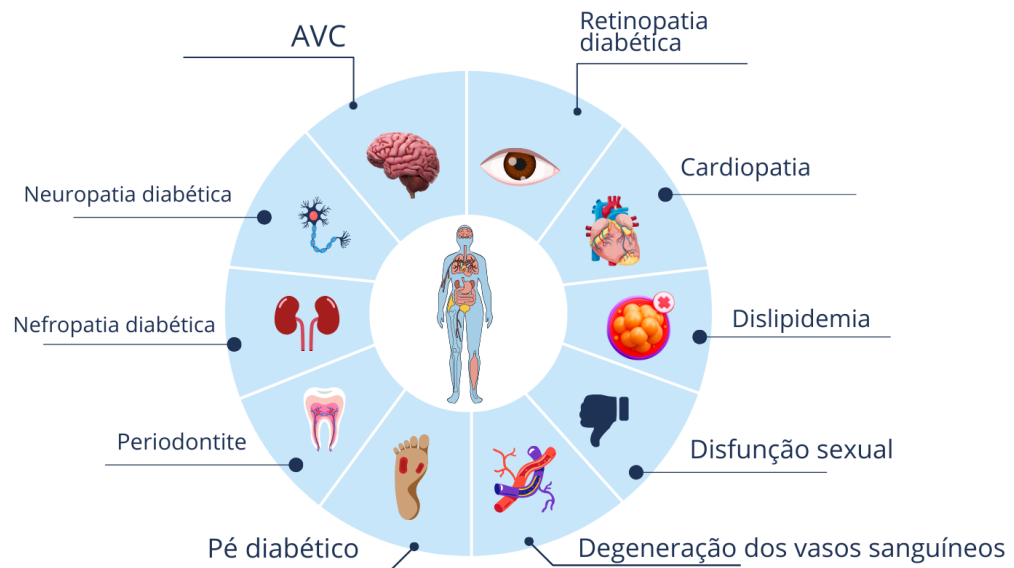
3.1 Alterações glicêmicas e hiperglicemia

A hiperglicemia é caracterizada pela elevação dos níveis de açúcar no sangue acima do recomendado em relação aos valores de referência considerados normais (González et al., 2023). Esse aumento da glicose sanguínea pode ser em resposta metabólica aguda ou ainda de maneira crônica, no qual há um alto nível persistente de glicose circulante no sangue, estando associado a uma disfunção metabólica que pode causar resistência à insulina (Lee et al., 2022). Desse modo, o estado hiperglicêmico pode estar relacionado a deficiência na produção de insulina pelas células beta no pâncreas e redução da ação desse hormônio nos tecidos-alvo como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, corroborando para a intolerância à glicose, alteração da glicemia de jejum e pós-prandial, ou ainda a hemoglobina glicada (HbA1c) elevada (Wang et al., 2025).

Com isso, na prática clínica, a hiperglicemia pode ser rastreada por meio de parâmetros laboratoriais como a glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose, e a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) e/ou curva glicêmica e a persistência de índices elevados nestes exames pode indicar comprometimento metabólico significativo e servir como um dos critérios para o diagnóstico de diabetes (Rodacki et al., 2025). Contudo, o teste considerado “padrão ouro” na análise dos níveis de glicose no sangue e monitoramento é a HbA1c, pois permite a visualização de uma média de dois a três meses de glicação da molécula de açúcar na hemoglobina, estimando um valor confiável para o controle e monitoramento metabólico (Bozimo et al., 2025).

Além disso, a hiperglicemia pode resultar em manifestações clínicas características como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso decorrente da incapacidade do organismo em utilizar o excesso de glicose circulante como fonte de energia (Baidar et al., 2025). A longo prazo, a hiperglicemia crônica provoca danos multissistêmicos com complicações micro e macrovasculares sérias que afetam diretamente a qualidade de vida (Tomic et al., 2022). A Figura 1, mostra as complicações decorrentes das complicações por hiperglicemia crônica.

Figura 1. Complicações micro e macrovasculares decorrentes da hiperglicemia crônica.



Fonte: Yen et al., 2023; Mansour et al., 2023; Bodke et al., 2023

3.2 Diabetes Mellitus

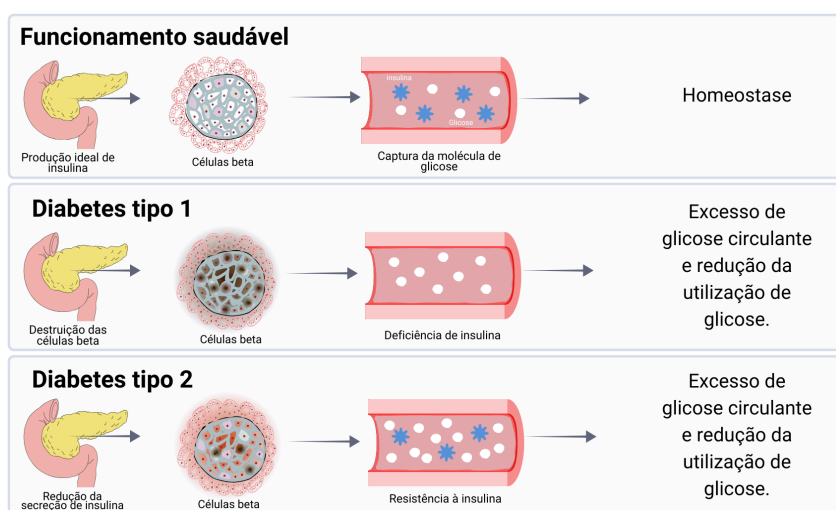
Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, causada pela resistência à insulina e ou perda da função das células β do pâncreas (De Souza et al., 2023). O diabetes tipo 2 é a forma mais prevalente de diabetes, representando aproximadamente 95% dos casos de diabetes em todo o mundo, seguido de DM tipo 1 e DM gestacional (Duncan et al., 2025). A etiologia da doença é multifatorial, incluindo a predisposição genética e o estilo de vida, sendo que entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM mais tardiamente, estão o histórico familiar de diabetes, obesidade, aumento da circunferência abdominal, sedentarismo e dieta rica em carboidratos (Oliveira et al., 2023).

No diabetes tipo 1, o sistema imunológico identifica erroneamente as células beta do pâncreas como prejudiciais e começa a destruí-las (Müller et al., 2024). Além disso, o sistema imune produz autoanticorpos danosos para as células beta como os anticorpos anti-insulina, anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico), anticorpos anti-tirosina fosfatase (anti-IA-2) e anticorpos transportador de zinco 8 (anti-ZnT8), os quais são marcadores biológicos que auxiliam no rastreamento clínico do DM1 (Felton et al., 2024). Com isso, diminui a captação de glicose pelos tecidos dependentes de insulina para esta função como o tecido adiposo e

músculo, estimulando assim a necessidade de compensar a falta de glicose nos tecidos aumentando a produção hepática de glicose por gliconeogênese e glicogenólise, culminando em hiperglicemia crônica e alta produção de corpos cetônicos e tornando o indivíduo com DM1, dependente de insulina (Quattrin et al., 2023).

O tipo mais prevalente de diabetes mellitus, DM2, é ocasionado pela resistência periférica à insulina e perda progressiva da capacidade de produção do hormônio pelas células beta do pâncreas (Accili et al., 2025). Nas fases iniciais da doença, os tecidos como músculo e tecido adiposo não conseguem utilizar a glicose como fonte de energia, pela falta da insulina e como forma de compensar, o pâncreas produz altas quantidades de insulina o que pode ser denominado como hiperinsulinemia compensatória (Singh et al., 2025). Posteriormente, há a glicotoxicidade dessas células, ocasionada pela exposição exacerbada de glicose favorecendo ainda mais a perda da função e promovendo a hiperglicemia persistente. Além disso, por ser uma doença com que afeta multisistemas no corpo humano, ocasiona a desregulação de hormônios incretínicos, produção de citocinas inflamatórias que agravam a doença, tornando extremamente importante o diagnóstico precoce e o monitoramento adequado do diabetes (Shyr et al., 2022). A figura 2 representa a fisiopatologia do diabetes em comparação aos estado de homeostase.

Figura 2. Fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1 e 2.



Fonte: Adaptado de Ojo et al., 2023

Segundo a Diretriz Internacional de Diabetes (IDF), para o diagnóstico de diabetes mellitus são utilizados os seguintes parâmetros: Glicemia de jejum $\geq 7,0$ mmol/L (equivalente a ≥ 126 mg/dL); Glicemia plasmática 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) $\geq$

11,1 mmol/L (ou ≥ 200 mg/dL); Hemoglobina glicada (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol, que corresponde a $\geq 6,5\%$ e Glicemia plasmática casual $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL), na presença de sintomas de hiperglicemia (Duncan et al., 2025).

Além disso, a conscientização sobre o diabetes mellitus é extremamente importante para alertar a população acerca dos sinais e sintomas associados à doença e a importância da prevenção (Casarin et al., 2022). Dessa forma, a criação de programas educacionais em saúde voltados para a prevenção, sinais, sintomas, monitoramento adequado do diabetes e prevenção de comorbidades associadas a doença é essencial, pois favorece a adoção de hábitos de vida mais saudáveis, a adesão ao tratamento de pessoas que já convivem com diabetes e a prevenção de complicações decorrentes do DM descompensado (De Almeida et al., 2023).

Ademais é notória e preocupante a estimativa de pessoas que irão conviver com diabetes até o ano de 2050 (Duncan et al., 2025). Logo, os sistemas de saúde e profissionais dessa área precisam estar preparados para cuidar, acompanhar e orientar esses pacientes a fim de remediar complicações decorrentes do mal controle do diabetes, visto que, o manejo do DM demanda muitos gastos em saúde que podem sobrecarregar e gerar um grande impacto no sistema de saúde (Parker et al., 2024). No Brasil, estudos alertam sobre um cenário preocupante, visto que, há um grande número e tempo de internações decorrentes de complicações pelo diabetes, além de custos com medicamentos, sendo uma projeção que tende a aumentar cada vez mais (Costa et al., 2024).

Ademais, o diabetes mellitus constitui uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, sendo considerado como um problema de saúde pública crescente (Neto et al., 2024). Com isso, há a necessidade da criação de estratégias governamentais para prevenir e possibilitar um tratamento eficiente para as pessoas que convivem com diabetes, bem como a implementação de novas terapias com baixo custo (Hildefonso et al., 2025).

3.3 Abordagens terapêuticas no diabetes mellitus

A farmacoterapia utilizada para o tratamento do DM é baseada em várias classes de medicamentos que atuam em diferentes mecanismos para controlar a glicemia, como a metformina, sulfoniluréias, inibidores de SGLT2 (Cotransportador de Sódio-Glicose 2), análogos GLP-1 (Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon), inibidores de DPP-4 (Dipeptidil Peptidase 4, além da insulina (Vieira et al., 2020; Andrade et al., 2021; Evangelista et al., 2023; De Souza et al., 2024). Além disso, os fármacos para o tratamento do DM, promovem o controle da hiperglicemia a qual, se não tratada corretamente, pode levar a uma série de danos graves, incluindo complicações microvasculares como retinopatia diabética, nefropatia,

neuropatia e macrovasculares como doença cardiovascular e doença arterial periférica (De Oliveira et al., 2021).

Dessa forma, o tratamento farmacológico para o DM é eficiente em relação ao controle e redução dos níveis glicêmicos (Piragine et al., 2023), porém ainda é necessário avanço e busca por novas terapias complementares, visto que, alguns medicamentos para tratar o diabetes causam efeitos adversos como o desconforto gástrico, náusea e hiperglicemia de rebote, o que aumenta a possibilidade de falta de adesão ao tratamento farmacológico (Domingos et al., 2024). Ademais, muitos fármacos utilizados para tratar algumas doenças decorrentes do diabetes como a neuropatia diabética, promovem inúmeros efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas, sendo assim um possível tratamento farmacológico limitado para os pacientes que sofrem com doenças decorrentes do diabetes descompensado (Sabo et al., 2023; Evans et al., 2024).

Outrossim, uma das principais dificuldades enfrentadas pelas pessoas que convivem com diabetes são os efeitos colaterais decorrentes dos medicamentos como a metformina da classe terapêutica das biguanidas, que são responsáveis por causar desconforto gastrointestinal, porém é a opção de primeira escolha devido ao seu custo efetividade no controle dos níveis glicêmicos (Rubez et al., 2024; Domingos et al., 2024). Outras classes como sulfonilureias, inibidores da DPP-4 e agonistas GLP-1, podem causar hipoglicemia, náuseas, vômitos e diarreia em baixa e ou moderada intensidade em alguns casos (Moraes et al., 2021). Com isso, estudos comprovam que a falta de adesão ao tratamento está atrelada ao desconforto gerado pelos efeitos adversos induzidos pelo medicamento, influenciando diretamente na qualidade de vida e no desfecho do tratamento (Santos et al., 2020). Portanto, é fundamental a busca por novos tratamentos que proporcionem mais qualidade de vida às pessoas que convivem com diabetes.

3.4 Terapias complementares no controle do diabetes

As plantas medicinais são fonte de recurso terapêutico desde as civilizações mais antigas, constituindo uma das formas de cuidar da saúde (Sun et al., 2023). O conhecimento fitoterápico, por meio da observação e utilização das espécies, através de preparações com plantas medicinais, permitiram a identificação de propriedades terapêuticas que foram registradas em manuscritos desenhados e escritos como o Papiro de Ebers (1500 a.C.) e passadas ao longo das gerações por diferentes povos e etnias (De Sena et al., 2024).

É notório o interesse e busca científica por propriedades terapêuticas de plantas medicinais, inclusive por espécies que possuem alguma atividade hipoglicemiante ou que

promova alguma regulação no metabolismo glicídico, visto que, há um aumento na incidência do diabetes, bem como limitações na farmacoterapia para o DM, como efeitos colaterais e custos elevados com o tratamento (Nunes et al., 2025; Domingos et al., 2024). Por meio dessa necessidade, interesse e estudo da etnofarmacologia, hoje, sabe-se que várias espécies de plantas possuem efeito na redução da glicemia como a Pata-de-Vaca (*Bauhinia* spp.) (De Moraes et al., 2023), Jamelão (*Syzygium cumini*) (Portelinha et al., 2025), Insulina (*Cissus sicyoides*, *Sphagneticola trilobata*) (Belfort et al., 2023), Carqueja (*Baccharis trimera*) (Da Conceição et al., 2023), *Cannabis sativa*, dentre outras espécies (Sezekler et al., 2025).

Com isso, cada vez mais estudos fitoquímicos são realizados nas mais diversas espécies, por pesquisadores em todo o mundo, a fim de investigar a composição química, identificar e isolar compostos bioativos presentes nas plantas medicinais (Dar et al., 2023). Assim, as plantas podem conter metabólitos secundários ativos, como os alcaloides, flavonoides, compostos fenólicos e terpenos, que podem promover uma ação terapêutica ao modular vias de interesse como em processos metabólicos no controle da glicemia, conter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, e com isso, reforçando a necessidade de constante busca pelo potencial fitoterápico das plantas (Zhao et al., 2023).

Nesse sentido, estudos em sua maioria experimentais com extrato de plantas, demonstram os potenciais efeitos como a redução da glicose, aumento da produção e secreção de insulina, inibição da absorção intestinal de glicose, redução do estresse oxidativo e outros mecanismos, de acordo com a presença de certos compostos bioativos, reforçando ainda mais a necessidade de estudos, incluindo estudos clínicos para a posterior criação de novas terapias (Yedjou et al., 2023; Akdad et al., 2024). Em consonância, muitos fármacos hoje utilizados na clínica, já foram alvo de grandes pesquisas como a metformina, fármaco com estrutura química inspirada na galegina, um composto extraído da *Galega officinalis*, evidenciando assim, a importância das plantas medicinais e suas riquezas em compostos bioativos capazes de possibilitar a criação de novos medicamentos e terapias (Caturano et al., 2026).

3.5 *Cannabis sativa* e seus compostos bioativos

A *Cannabis sativa* é uma planta utilizada por seres humanos há milhares de anos, tanto para fins medicinais quanto recreativos sendo que registros históricos indicam que as primeiras utilizações datam de aproximadamente 2700 a.C. na China, onde era usada principalmente como medicamento (Pierro et al., 2023). Porém, a pesquisa científica sobre a *C. sativa* começou a ganhar impulso no final do século XIX e início do século XX, no entanto, vários fatores contribuíram para que o estudo da planta enfrentasse obstáculos

significativos como a proibição legal em muitos países, estigma social e restrição ao acesso (Russo et al., 2007). A figura 3 demonstra as folha da *C. sativa*.

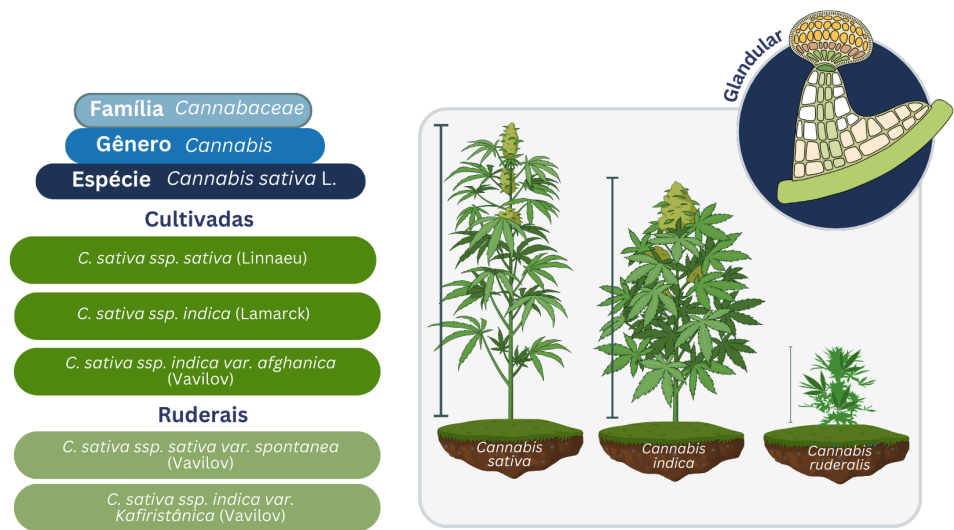
Figura 3: Partes aéreas da *Cannabis sativa* L.



Fonte: Axel Boldt, 2007.

O termo conhecido como *Cannabis*, pertence a um gênero de plantas da família Cannabaceae, especificamente, *Cannabis sativa* L. (Lineu), a qual possui duas subespécies conhecidas: *Cannabis sativa* subespécie *sativa*, que está dividida em duas variedades como *Cannabis sativa* variedade *sativa* e *Cannabis sativa* variedade *Ruderalis* e ou variedade *spontanea*, e *Cannabis sativa* subespécie *Indica* que divide-se também em duas variedades, *Cannabis sativa* variedade *Indica* e *Cannabis sativa* variedade *Afghanica* (Hourfane et al., 2024). A figura 4 descreve a taxonomia simplificada da *cannabis sativa*, bem como suas características fenotípicas.

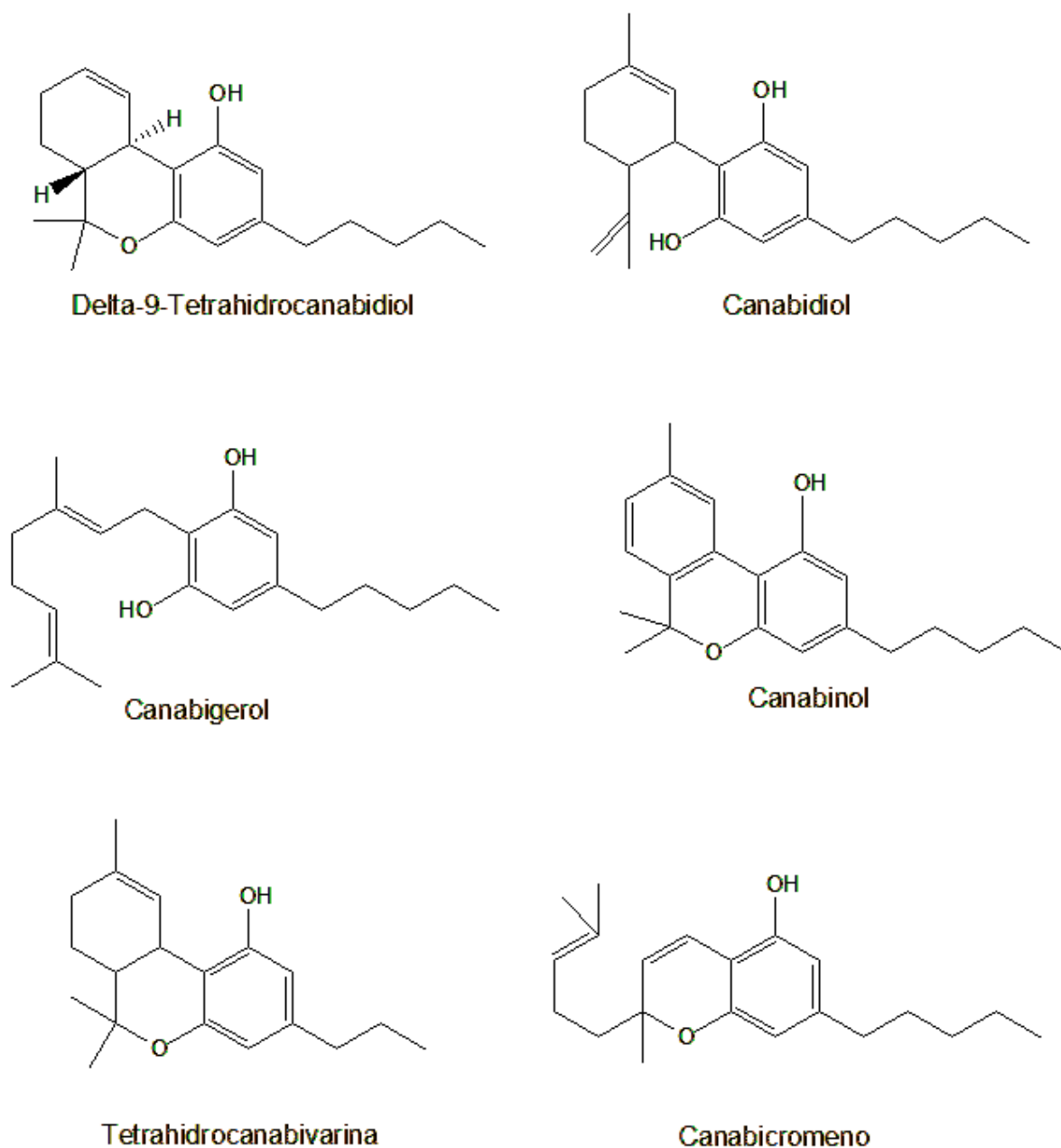
Figura 4: Taxonomia simplificada da *Cannabis*.



Fonte: Adaptado de Hourfane et al., 2024.

A *Cannabis sativa* é uma planta herbácea, anual, angiosperma, dióica ou monóica, visto que em estresse por altas temperaturas a planta produz órgãos masculinos e femininos (planta hermafrodita), possui folhas palmadas, flores pequenas com estruturas milimétricas denominadas de tricomas, os quais armazenam os compostos majoritários da planta (Strzelczyk et al., 2022). Além disso, a *Cannabis* contém mais de 100 fitocanabinoides já identificados como o delta-9-tetrahidrocanabidiol (THC), CBD, Canabigerol (CBG), Canabinol (CBN), Tetrahidrocanabivarina (THCV), Canabicromeno (CBC) como também, terpenos, flavonoides e outros metabólitos secundários. A figura 5 demonstra a estrutura química de alguns fitocanabinoides (Blebea et al., 2024).

Figura 5. Estrutura química de alguns fitocanabinoides.

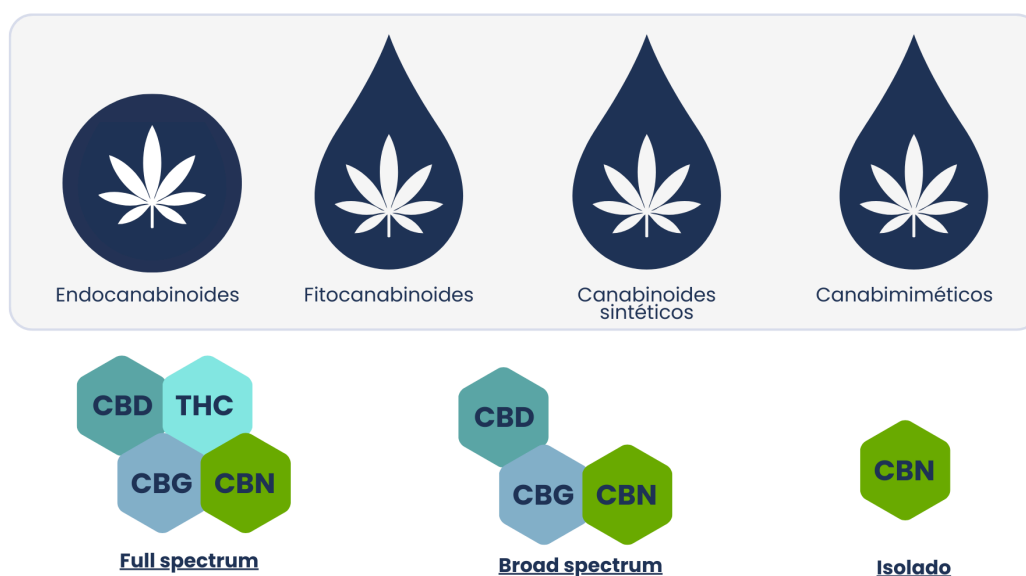


Fonte: Dos Santos et al., 2023. ChemDraw (version 23.1.2 for Windows)

Nesse contexto, os diferentes cultivares da *Cannabis sativa* por diversos povos ao longo de milhares de anos, permitiu a diferenciação e variedade agrônômica desta planta, devido ao processo de domesticação da mesma (Balant et al., 2021). As espécies conhecidas atualmente são derivadas de combinações e formas de cultivos diferentes que proporcionaram características peculiares em cada subespécie conhecida, podendo conter assim, CBD, THC e demais compostos, em concentrações variadas dependendo da subespécie de *cannabis* (Hourfane et al., 2024).

Além disso, as substâncias canabinoides podem ser classificadas em: endocanabinoides (produzidos endogenamente como a anandamida (AEA), fitocanabinoides (CBD, THC, dentre outros), canabinoides sintéticos (como o dronabinol) e os canabimiméticos que são outras substâncias como o betacariofileno, capaz de interagir e modular os receptores canabinoides (Ianotti, 2023). Com isso, os fitocanabinoides ainda podem ser classificados em *full spectrum* (espectro completo, contendo todos os fitocanabinoides incluindo o THC), *broad spectrum* (contendo todos os canabinoides menos o THC) e a forma isolada (só o CBD ou só o THC, por exemplo). A figura 6 representa a classificação de substâncias canabinoides (Salehi et al., 2022).

Figura 6: Classificação de substâncias canabinoides.



Fonte: Adaptado de Ianotti, 2023; Salehi et al., 2022.

Dessa forma, a grande quantidade de compostos canabinoides e metabólitos secundários presente na *Cannabis sativa* e seus princípios ativos promissores para o tratamento complementar de algumas doenças, torna a *C. sativa* uma planta com potencial multialvo para a busca de novas possibilidades terapêuticas (Vieira et al., 2020).

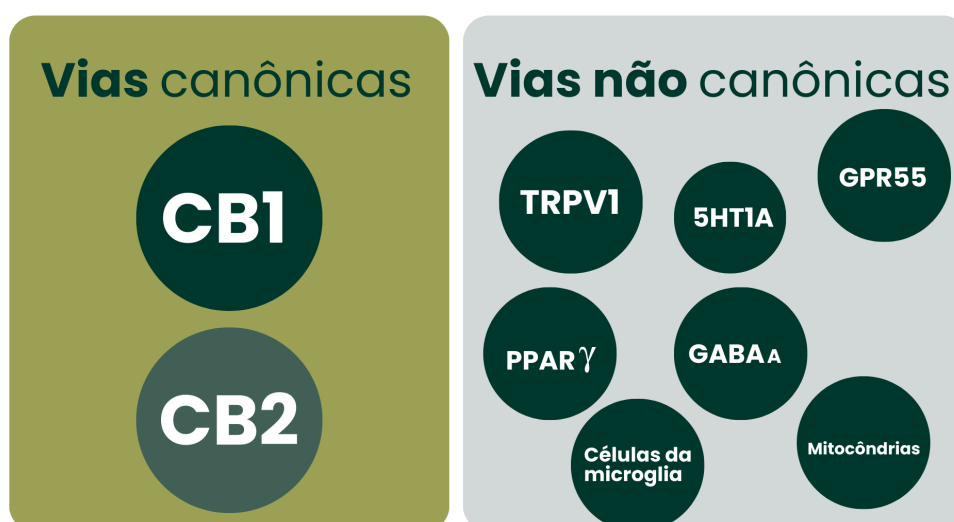
3.6 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide (SEC) é um mecanismo complexo de sinalização, presente em seres humanos e animais, o qual modula diversos órgãos e tecidos do corpo humano,

graças à ampla distribuição de receptores canabinoides (Rezende et al., 2023). Por se tratar de um sistema, o endocanabinoidoma é formado por endocanabinoides como a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol, além de enzimas de síntese como a N-amil fosfatidil etanolamina fosfolipase (NAPE-PLD) e a lipase de diacilglicerol (DAGL) e enzimas catabólicas como a amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) e lipase de monoacilglicerol (MAGL) (Cortes-justo et al., 2023). Além do CB1 e CB2, o sistema endocanabinoide possui outros alvos acoplados à proteína G, como o receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 e 2 (TRPV1 e TRPV2), receptores 18, 55 e 119 acoplados à proteína G (GPR18; GPR55 e GPR119), os quais também medeiam as ações dos endocanabinoides (Lutz, 2020).

A ampla diversidade de receptores endocanabinoides que formam o endocanabinoidoma são classificados em duas vias: canônica, quando os endocanabinoides agem sobre os receptores do tipo CB1 (mais abundante no sistema nervoso central) e CB2 (possui maior expressão em células que fazem parte do sistema imunológico), e não canônica, quando agem em outros alvos como os receptores acoplados à proteína GPR55, receptores de potencial transitório, canais de Ca^{2+} , dentre outros (Maccarrone et al., 2023). Além disso, outros mediadores lipídicos, semelhantes a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), podem utilizar os mesmos substratos de síntese e degradação, possuindo pouca afinidade e agindo de maneira menos intensa sobre os receptores CB1 e CB2 e interagindo também com os alvos não-canônicos, ressaltando assim, a ampla possibilidade de modulação desse sistema para o tratamento de diversas patologias (Maccarrone et al., 2023; Cortes-Justo et al., 2023). A figura 7 demonstra alguns tipos de receptores da via canônica e não canônica.

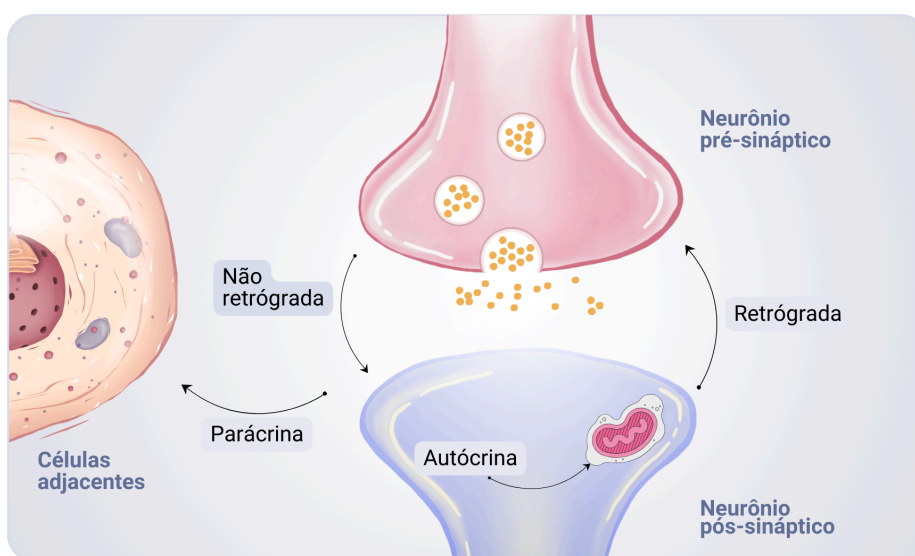
Figura 7: Receptores canônicos e alguns alvos das vias não canônicas.



Fonte: Adaptado de Maccarrone et al., 2023.

Os endocanabinoides podem agir de maneira retrógrada, ou seja, a AEA e o 2-AG, são produzidos no neurônio pós-sináptico e agem em seus alvos no neurônio pré-sináptico (Cortes-justo et al., 2023). Além do mecanismo retrógrado eles podem agir de maneira não-retrógrada (do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico), ou também comportar-se de maneira autócrina, quando a AEA ou o 2-AG são expressos nas mitocôndrias, regulando a entrada de Ca^{2+} . Também pode haver a sinalização parácrina em células adjacentes (Martínez-Aguirre et al., 2022). A figura 8 demonstra as formas de sinalização dos endocanabinoides.

Figura 8. Formas de sinalização dos endocanabinoides.



Fonte: Adaptado de Cortes-justo et al., 2023.

Além disso, a anandamida e o 2-araquidonoilglicerol são produzidos sob demanda, sendo o principal precursor da AEA a fosfatidiletanolamina (PE), um fosfolípídeo de membrana que é produzido por meio de algumas enzimas como a N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD) (Behl et al., 2022). Já o 2-AG é produzido pelo fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), tendo como principal enzima de síntese a fosfolipase C, a qual converte o PIP2 em diacilglicerol (DAG) e a partir da enzima diacilglicerollipase, o 2-AG é formado (Mangiatordi et al., 2023).

A modulação dos receptores canabinoides pelos endocanabinoides é alvo de muitas pesquisas, uma vez que o endocanabinoidoma é complexo e multimodal, podendo ter uma

resposta terapêutica individualizada para cada indivíduo (Babayeva et al., 2023). Um exemplo dessa capacidade multimodal é o efeito hermético e bifásico, uma propriedade farmacológica observada na dose-resposta dos endocanabinoides e fitocanabinoides, de forma que, em doses baixas, pode-se observar uma melhor resposta terapêutica e ou a medida que aumenta a dose, pode haver toxicidade e efeito não desejado (Kitdumrongthum et al., 2023). Com isso, estudos sugerem que cada indivíduo possui uma zona hermética, ou seja, uma capacidade de quantidade de estimulação do sistema endocanabinoide capaz de promover efeito benéfico com a menor incidência de efeitos adversos havendo uma resposta individualizada para cada pessoa (Hodges et al., 2019; Kitdumrongthum et al., 2023).

Dessa forma, o tratamento suplementar com fitocanabinoides deve levar em conta as individualidades de cada organismo, bem como outros aspectos que influenciam no tratamento e resposta terapêutica como a idade do indivíduo (Kalaba et al., 2022). Ademais, estudos relatam a diminuição da sinalização dos canabinoides endógenos com a idade avançada, a modulação do SEC no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Almeida et al., 2022), as variações circadianas dos endocanabinoides e o tipo de dieta alimentar do paciente, demonstrando assim a complexidade e grandeza de interações e modulações que o sistema endocanabinoide pode realizar (Sharkey et al., 2016; De melo Reis et al., 2021).

Além das diversas regulações e interações do SEC no organismo, ele também está envolvido com a homeostasia, sendo considerado como um sistema homeostático, onde muitos processos fisiológicos necessitam de sua atividade ideal para manter a regulação adequada do organismo (Lutz, 2020; Serban et al., 2025). Em algumas condições o estado homeostático é alterado e gera um estado alostático, fazendo com que o corpo adapte-se a mudanças ou algum tipo de estresse como modificações genéticas, epigenéticas, alterações metabólicas, estilo de vida, sedentarismo, dentre outros fatores (Lutz, 2020).

Com isso, estudos demonstram que na presença de algumas patologias como depressão, transtorno do estress pós-traumático, ansiedade e epilepsia, o sistema endocanabinoide funciona reduzindo o estado alostático ao passo que em outros tipos de doenças e condições, opera em um estado de hiperatividade (Lutz, 2020). Outra evidência é que o SEC aumenta sua atividade, incluindo dos seus receptores do tipo CB1, no sistema nervoso central e periférico, quando há obesidade associada ao diabetes tipo 2 (Szmitko et al., 2008; Serefko et al., 2025).

Portanto, observa-se que o sistema endocanabinoide está interligado com todos os outros sistemas do organismo por conta da sua ampla distribuição, podendo ser assim um alvo para a busca de novos tratamentos.

3.7 Canabidiol (CBD)

O canabidiol, um terpeno fenol lipídico, é a substância mais abundante na *Cannabis sativa* e sua extração exige a utilização de um cultivo específico de *Cannabis*, geralmente conhecido como cânhamo industrial (Charles et al., 2025). Este possui baixos níveis de tetrahydrocannabinol (THC) (Kaur et al., 2023), composto psicoativo (visto que também atua no sistema nervoso central) e psicotrópico (porque pode atuar sobre processos psíquicos) da *Cannabis*, e altos níveis de CBD, uma vez que o cânhamo é cultivado em condições controladas para maximizar a produção do composto majoritário e para isso inclui o controle da luz, temperatura, umidade e nutrientes (Rovetto et al., 2017; Saragoça et al., 2025).

O CBD foi isolado pela primeira vez em 1940 pelos pesquisadores Roger Adams e Alexander Todd, e sua estrutura química foi elucidada pelos professores Raphael Mechoulam e Shvo em 1963 (Crippa et al., 2023). A partir de sua descoberta, pesquisas com essa planta começaram a ser desenvolvidas a fim de verificar o potencial terapêutico contido na *Cannabis*, em especial o CBD (Da Silva, 2023).

A inflorescência da planta fêmea da *Cannabis sativa* é responsável pela maior produção de CBD, pois o composto está abundantemente presente nos tricomas da planta fêmea (Shi et al., 2024). Pequenas quantidades de CBD podem ser detectadas entre o caule e a raiz (Andre et al., 2016). Nestas regiões o CBD é produzido por meio do ácido canabigerólico (CBGA) e a partir dele, o ácido canabidiólico (CBDA) sofre uma descarboxilação que geralmente ocorre com a presença de calor e então forma o CBD (Wang et al., 2024).

As formas farmacêuticas utilizadas para o uso do CBD são bem diversificadas, por meio de óleos, tinturas, cápsulas, comprimidos, gomas, cremes e pomadas para uso tópico que apresentam características específicas de biodisponibilidade (Russo et al., 2018). A utilização do CBD nas diversas formas disponíveis possibilitou que estudos clínicos e pré-clínicos demonstrassem o seu potencial terapêutico para o tratamento de diversas doenças como epilepsia, ansiedade, doenças neurodegenerativas (devido a suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras); esclerose múltipla (na modulação da espasticidade); dor neuropática, dentre outras abordagens terapêuticas (Gontijo et al., 2016).

Além disso, é importante levar em consideração a via de administração do CBD, visto que, quando administrado por via oral, sofre metabolização de primeira passagem e assim, apresenta redução na biodisponibilidade e no início do efeito terapêutico (Gouveia et al., 2021). Em estudos experimentais, as vias oral e intraperitoneal são as mais utilizadas, porém nas duas ocorrem metabolismo de primeira passagem (Chen et al., 2024). Em humanos, o

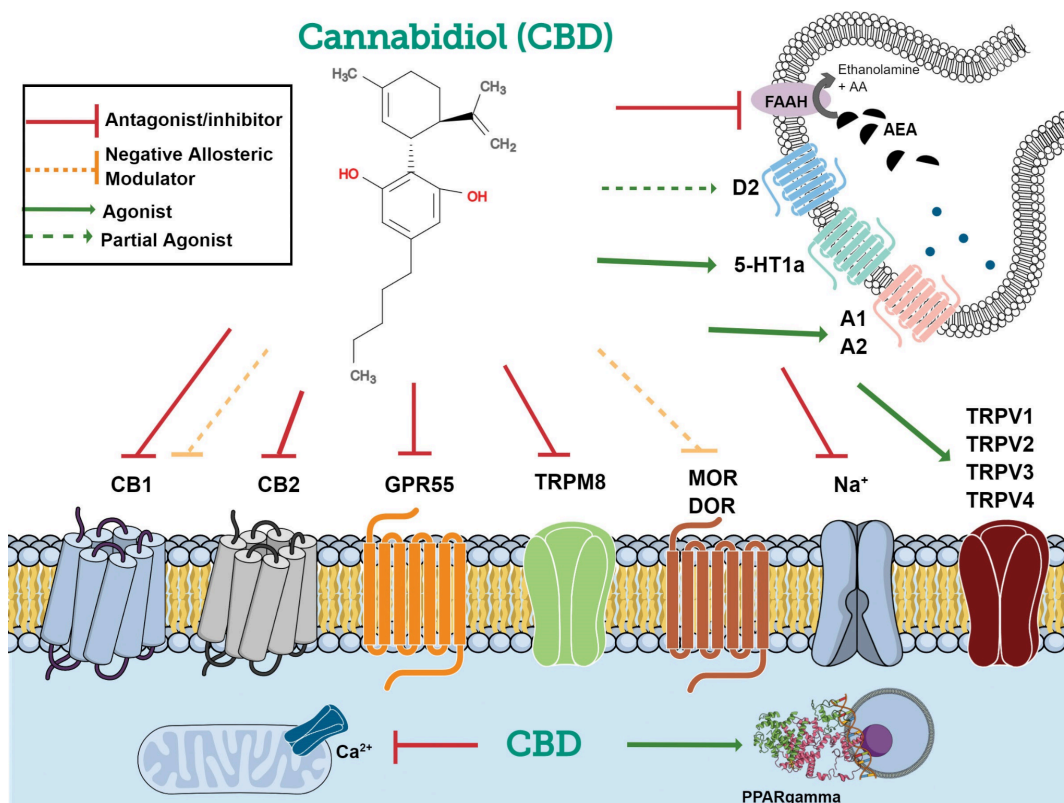
CBD também é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, em especial CYP3A4 e CYP2C19, gerando metabólitos como o 7-hidroxi-CBD (Geller et al., 2021).

O mecanismo de ação do CBD ainda não é completamente elucidado e envolve múltiplas vias biológicas no corpo humano, que diferentemente do THC, não se liga diretamente aos receptores canabinoides CB1 e CB2 no sistema endocanabinoide e sim, modula a atividade desses receptores de forma indireta, aumentando os níveis de endocanabinoides naturais como a anandamida ao modular sua degradação (Pertwee, 2006; Zou et al., 2018; Geller et al., 2021). Além disso, o CBD interage com outros alvos como os receptores de serotonina 5-HT1A, que estão envolvidos na regulação do humor e da ansiedade, e os receptores TRPV1, que participam da modulação da dor e da inflamação (Araújo et al., 2023). O CBD também exerce efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores através da inibição da recaptação de adenosina, aumentando os níveis extracelulares deste neurotransmissor (Rebouças et al., 2024).

De fato, o CBD possui baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, podendo agir como modulador alostérico negativo desses receptores (Yuan et al., 2023; Crippa et al., 2023). Teoricamente, a modulação do CBD inicia pela inibição da enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH), responsável pela metabolização da anandamida e consequentemente aumentando a quantidade desse neurotransmissor que irão interagir como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, paralelamente, o CBD ativa os receptores de potencial transitório vaniloide 1, 2 e 3 (TRPV1, 2 e 3), e os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma γ (PPAR- γ), os quais participam da regulação de inúmeras vias metabólicas no organismo, incluindo a regulação da glicose, homeostase, dentre outros processos metabólicos (Geller et al., 2021; Crippa et al., 2023).

Essa ampla interação com diversos sistemas receptores contribui para a diversidade de efeitos terapêuticos do CBD, tornando-o um composto alvo para o estudo no tratamento de várias condições médicas (Salustiano et al., 2022). A figura 9 demonstra o mecanismo de ação do CBD.

Figura 9: Alvos moleculares do canabidiol.



Fonte: Sideris et al., 2024.

3.8 Evidências do uso do canabidiol no diabetes mellitus

O CBD tem gerado um interesse substancial em pesquisadores e instituições que buscam averiguar o potencial terapêutico e biomodulador do composto, no desenvolvimento de terapias e medicamentos para tratar diversas condições e comorbidades relacionadas à diabetes (O'Sullivan et al., 2023). Com isso, já existem estudos que averigam a performance terapêutica do CBD para o tratamento das complicações do DM como alterações cardiovasculares, pelo efeito de inibição da inflamação, estresse oxidativo, ativação dos receptores de adenosina; nefropatia diabética; retinopatia, neuropatia e lesão cerebral (Zhang et al., 2023).

Outras evidências abordam o tratamento prévio com o CBD para reduzir o superóxido mitocondrial induzido por glicose alta, que pode estar diretamente relacionado com complicações micro e macrovasculares decorrentes do DM (Booz et al., 2011; Dries et al., 2011). A neuropatia diabética é outro problema relacionado aos danos oxidativos no DM (Strand et al., 2024). No entanto, o tratamento com CBD pode proporcionar o aumento do conteúdo de glutathiona reduzida (GSH) que é um antioxidante abundante no sistema de combate aos radicais livres, o que previne e retarda essa condição (Comelli et al., 2009).

As propriedades imunomoduladoras do CBD podem, potencialmente, proteger as células beta pancreáticas de danos adicionais e reduzir a inflamação pancreática precoce em modelos de ratos com diabetes tipo 1, sugerindo assim, a possibilidade de tratamentos que melhorem a condição do DM1 (Lehmann et al., 2016). Na DM2, os benefícios do composto majoritário da *Cannabis sativa*, o CBD, é bem investigado na observação da melhoria de parâmetros metabólicos, tanto em modelos animais quanto em humanos (Oliveira et al., 2023; Mattes et al., 2021). Alterações na secreção de insulina, hemoglobina glicada, melhoria da função das células beta do pâncreas, avaliadas por meio do HOMA2, diminuição da resistina (proteína produzida pelos adipócitos) e aumento do peptídeo insulínico, são resultados já obtidos em estudos que avaliam a associação terapêutica do DM2 e CBD (Jadoon et al., 2016; Afshar et al., 2023).

Nesse contexto, a necessidade de mais pesquisas sobre os benefícios do uso do CBD para o tratamento do diabetes mellitus é evidente e sínteses críticas são cruciais para compreender melhor seus efeitos e mecanismos de ação nas complicações decorrentes do descontrole glicêmico, podendo proporcionar insights valiosos para desenvolver terapias preventivas eficazes para o DM.

CAPÍTULO I

Effects of Cannabidiol on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Artigo submetido no periódico Phytotherapy Research
Fator de impacto de 6.3

O artigo não se encontra na íntegra em razão dos direitos autorais da revista.

Effects of Cannabidiol on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Jessiane Bispo de Souza ^{1,*}, Marina dos Santos Barreto ¹, Júlia Santana Lisboa ¹, Deise Maria Rego Rodrigues Silva ¹, Pedro Henrique Macedo Moura ¹, Zaíne Santos Araújo ², Akleyton dos Santos Silva ¹, Pablo Gabriel dos Santos Pacheco ¹, Maria Eduarda de Britto Sá ³, Lysandro Pinto Borges ^{1,2,3}, Adriana Gibara Guimarães ^{1,2,3,*}

¹ Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brazil; jeisse.nik@hotmail.com, sbarretomarina@outlook.com, juliasl1@hotmail.com, deisemaria26@academico.ufs.br, phmm694@gmail.com, zsaraujo@outlook.com, akleyton@academico.ufs.br, pablo.gabriel@academico.ufs.br, dudabs@academico.ufs.br, lysandropintoborges@gmail.com, adrianagibara@academico.ufs.br

² Postgraduate Program in Health Applied Sciences, Federal University of Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil

³ Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brazil

* Correspondent author:

Jessiane Bispo de Souza, Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brazil, jeisse.nik@hotmail.com

Adriana Gibara Guimarães, Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristovão, Sergipe, Brazil, adrianagibara@academico.ufs.br

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding

We thank UFS and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the individual scholarship granted to J.B.S. (number 88887.139290/2025-00); FAPITEC, CNPq.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, E. Dale et al. Diabetes mellitus—Progress and opportunities in the evolving epidemic. **Cell**, v. 187, n. 15, p. 3789-3820, 2024. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.029.

ACCILI, DOMENICO; DENG, ZHAOBING; LIU, QINGLI. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, p. 1-14, 2025.
<https://doi.org/10.1038/s41574-025-01114-y>

AFSHAR, Shima et al. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study on efficacy and safety profile of a sublingually administered cannabidiol/delta 9-tetrahydrocannabinol (10: 1) regimen in diabetes type 2 patients. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, v. 21, n. 1, p. e132647, 2023. doi: 10.5812/ijpr-132647.

AKDAD, MOURAD; EDDOUKS, MOHAMED. Glucose uptake: A promising target of medicinal plants. In: Antidiabetic Medicinal Plants. **Academic Press**, 2024. p. 409-440.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95719-9.00001-X>

ALMEIDA, MARIANA MACEDO et al. Lipid endocannabinoids in energy metabolism, stress and developmental programming. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 542, p. 111522, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111522>

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. **Diabetes care**, v. 44, n. Supplement_1, p. S15-S33, 2021. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.

Andjić, Marijana et al. Formulation and evaluation of Helichrysum italicum essential oil-based topical formulations for wound healing in diabetic rats. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 8, p. 813, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14080813>.

ANDRADE SOUZA, A. K. et al. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, v. 30, p. 1-11, 2021. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5075>.

ANTUNES, Y. R. et al. Diabetes Mellitus Tipo 2: A importância do diagnóstico precoce da diabetes Type 2 Diabetes Mellitus: The importance of early diabetes diagnosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 116526-116551, 2021.
<https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-419>.

ARAÚJO, M. et al. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. **BrJP**, 2023.
<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230028-pt>.

BABAYEVA, MARIANA; LOEWY, ZVI G. Cannabis pharmacogenomics: a path to personalized medicine. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 45, n. 4, p. 3479-3514, 2023. <https://doi.org/10.3390/cimb45040228>

BAIDAR, SEFAT et al. Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Treatment, Prevention, and Implications. **Int. Jr. of Contemp. Res. in Multi**, v. 4, n. 2, p. 336-342, 2025. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15289248>

BALANT, M. et al. Traditional uses of Cannabis: An analysis of the CANNUSE database. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 279, p. 114362, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114362>

BLEBEA, NICOLETA MIRELA et al. Phytocannabinoids: exploring pharmacological profiles and their impact on therapeutical use. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 8, p. 4204, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25084204>

BEHL, TAPAN et al. Exploration of multiverse activities of endocannabinoids in biological systems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5734, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23105734>

BELFORT, M. et al. Atividade hipoglicemiante do cipó-insulina (*Cissus sicyioides*): Uma revisão integrativa. **Anais do Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, [S. l.], 2023. Disponível em: <https://resumos.sbpmed.org.br/index.php/spmb/article/view/207>. Acesso em: 21 jan. 2026.

BLOOMGARDEN, Z. T. et al. What will we see in diabetes in the next 10 years?. **Journal of Diabetes**, v. 16, n. 6, 2024. <https://doi.org/10.1111%2F1753-0407.13594>.

BODKE, HARSH et al. Diabetes mellitus and prevalence of other comorbid conditions: a systematic review. **Cureus**, v. 15, n. 11, 2023. doi: 10.7759/cureus.49374

BOOZ, G. W. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 1054-1061, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.007>.

BOZIMO, GESIYE et al. Glycated Hemoglobin as a Screening Tool in the Diagnosis of Diabetes Mellitus among Adult Patients in a Tertiary Health Facility in Port Harcourt, Niger Delta Region of Nigeria. **APIK Journal of Internal Medicine**, v. 13, n. 1, p. 28-32, 2025. doi: 10.4103/ajim.ajim_115_23

BRITCH, S. C. et al. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology**, v. 238, p. 9-28, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>

CASARIN, Daniele Escudeiro et al. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10062-10075, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n2-107

CATURANO, Alfredo et al. Old Drug, New Science: Metformin and the Future of Pharmaceutics. **Pharmaceutics**, v. 18, n. 1, p. 77, 2026. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010077>

CELESTINO, L. K.; MARCONATO, M. L.; LOPES, B. E. R. et al. Maconha Na Saúde: Uma revisão bibliográfica sobre uso terapêutico da Cannabis sativa. **Revista da Saúde da AJES**, v. 7, n. 13, 2021. ISSN 2358-7202

CHARLES, ANTO PRADEEP RAJA; CHEN, BINGCAN; RAO, JIAJIA. Canabidiol (CBD) como um ingrediente nutracêutico emergente do cânhamo industrial: regulamentação, produção, extração, propriedades nutracêuticas e funcionalidade. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition** , v. 65, n. 28, p. 6030-6052, 2025. <https://doi.org/10.1080/10408398.2024.2436130>

CHAN, JULIANA CN et al. O controle glicêmico continua sendo fundamental no manejo do diabetes mellitus tipo 2: principais aprendizados das diretrizes mais recentes da Federação Internacional de Diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice** , p. 113173, 2026.

ChemDraw (version 23.1.2 for Windows).

CHEN, SI et al. Metabolismo e toxicidade hepática do canabidiol. **Journal of Environmental Science and Health, Part C** , v. 42, n. 3, p. 238-254, 2024. <https://doi.org/10.1080/26896583.2024.2366741>

CHEN, Xingyu et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. **Chinese Medical Journal**, v. 138, n. 1, p. 15-27, 2025. doi: 10.1097/CM9.00000000000003230.

CHESNEY, E. et al. Efeitos adversos do canabidiol: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Neuropsicofarmacologia**, v. 45, n. 11, pág. 1799-1806, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>

CHRISTELLE, A.M.; HAUSMAN, J.F.; GUERRIERO, G.. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. **Frontiers in plant science**, v. 7, p. 19, 2016. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>

COMELLI, F. et al. Beneficial effects of a Cannabis sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. **Phytother Res.** 2009 Dec;23(12):1678-84. doi: 10.1002/ptr.2806.

CORTES-JUSTO, EDGARDO; GARFIAS-RAMÍREZ, SERGIO H.; VILCHES-FLORES, ALONSO. The function of the endocannabinoid system in the pancreatic islet and its implications on metabolic syndrome and diabetes. **Islets**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2023. <https://doi.org/10.1080/19382014.2022.2163826>

COSTA, R. M. et al. Uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de diabetes mellitus—revisão de literatura use of glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus-literature review. **Revista da Faculdade de Odontologia da UFBA**, v. 50, n. 1, p. 79-87, 2020.

COSTA, Ludmilla Ferreira da et al. Tendência temporal e gastos das internações com diagnóstico principal por diabetes mellitus no Sistema Único de Saúde do Brasil, 2011 a 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, p. e2023509, 2024. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000400006>.

CRIPPA, JOSÉ ALEXANDRE DE SOUZA et al. Canabidiol na medicina: da pesquisa à prática clínica. 2023. ISBN 978-85-204-6465-6

DAR, Refaz Ahmad et al. Explorando os diversos compostos bioativos de plantas medicinais: uma revisão. **J. Phytopharm**, v. 12, n. 3, p. 189-195, 2023. doi: 10.31254/phyto.2023.12307

DE ALMEIDA, DARLENE VIEIRA; DOS SANTOS, JULIANA CARVALHO; DOS SANTOS, WALQUIRIA LENE. A importância da educação em diabetes para o autocuidado do paciente. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 6, n. 13, p. 1664-1676, 2023.

DE MELO REIS, RICARDO AUGUSTO et al. Quality of life and a surveillant endocannabinoid system. **Frontiers in neuroscience**, v. 15, p. 747229, 2021.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.747229>

DE PAULA, W. G. et al. Diabetes tipo 2: contexto fisiopatológico e atualização terapêutica com o uso da semaglutida. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 24, p. e16285-e16285, 2024. <https://doi.org/10.25248/reamed.e16285.2024>.

DE SENA SANTOS, Elvany et al. Uso de plantas medicinais por usuários na atenção primária á saúde: uma abordagem complementar ao tratamento convencional. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 14, p. e141132-e141132, 2024.
<https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1132>

DEGUCHI, M. et al. Metabolic engineering strategies of industrial hemp (Cannabis sativa L.): A brief review of the advances and challenges. **Frontiers in Plant Science**, v. 11, p. 580621, 2020. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.580621>

DOMINGOS, G. F. et al. Hipoglicemiantes orais: uma análise de seus efeitos, indicações e contraindicações. **Revista foco**, v. 17, n. 4, p. e4833-e4833, 2024.
<https://doi.org/10.54751/revistafoco.v17n4-041>

DRIES, S. S. et al. Estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em tratamento com metformina. **XII Salão de Iniciação Científica–PUCRS**, 2011.

DOS SANTOS, NAYARA ARAUJO; ROMÃO, WANDERSON. Cannabis–A state of the art about the millenary plant: Part I. **Forensic Chemistry**, v. 32, p. 100470, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.forc.2023.100470>

DUNCAN, Bruce B. et al. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfaf177, 2025.

EL-REMESSY, A. B. et al. Efeitos neuroprotetores e de preservação da barreira hemato-retiniana do canabidiol no diabetes experimental. **The American Journal of Pathology**, v. 1, pág. 235-244, 2006. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050500>

EVANGELISTA, G. L. et al. Análise da terapia combinada com inibidores do SGLT2 e DPP4 em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 5, p. e12495-e12495, 2023.

<https://doi.org/10.25248/reas.e12495.2023>

EVANS, A.A. et al. Pharmacological interaction between cannabidiol and tramadol on experimental diabetic neuropathic pain: an isobolographic analysis. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 9, n. 3, p. 728-739, 2024. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0242>

FELTON, JAMIE L. et al. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. **Communications medicine**, v. 4, n. 1, p. 66, 2024. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00478-y>

FREITAS, A. J. S. et al. Identificação de portadores de diabetes mellitus tipo 2 e incentivo as mudanças no estilo de vida. **Biofarm-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 3, p. 334-345, 2020.

GARCIA, J. B. S. et al. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança?. **BrJP**, v. 6, p. 38-43, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230005-pt>

GELLER, M.; OLIVEIRA, L. Canabidiol: Compêndio Clínico Farmacológico e Terapêutico 1. ed.[Reimpr.]. 2021. ISBN: 9788527740388

GOMES, B. F. et al. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. **Einstein** (São Paulo), v. 17, p. eRB4596, 2019. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4596

GONTIJO, É. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, v. 5, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.36607/refacer.v5i1.3360>

GONZÁLEZ, Patricia et al. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 11, p. 9352, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>

GOUVEIA, LUCAS DANTAS GOMES et al. Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5209-5220, 2021. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-095>

GUIMARÃES, A. et al. Canabidiol como fitofármaco da dor crônica: Revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 1, p. e12413144866-e12413144866, 2024.

HILDEFONSO, DIOGO MARIANO et al. Inovações no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Terapias Emergentes e Eficácia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 3, p. 2062-2071, 2025.

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p2062-2071>

HOCAYEN, P. A. S. Punção da veia caudal para análise glicêmica em ratos wistar: uma proposta de método de contenção. **Uningá Review**, v. 15, n. 2, p. 1-1, 2013.

HODGES, ERIK L.; ASHPOLE, NICOLE M. Aging circadian rhythms and cannabinoids. **Neurobiology of aging**, v. 79, p. 110-118, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.008>

HOURLANE, S. et al. A comprehensive review on Cannabis sativa ethnobotany, phytochemistry, molecular docking and biological activities. **Plants**, v. 12, n. 6, p. 1245, 2023.

HUETIS M.. et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Curr Neuropharmacol**. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. PMID: 31161980; PMCID: PMC7052834.

IANNOTTI, FABIO ARTURO. Cannabinoids, endocannabinoids, and synthetic cannabimimetic molecules in neuromuscular disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 238, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms25010238>

JADOON K. et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. **Diabetes Care**. 2016 Oct;39(10):1777-86. doi: 10.2337/dc16-0650. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27573936.

JONES, A. G.; HATTERSLEY, A. T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. **Diabetic medicine**, v. 30, n. 7, p. 803-817, 2013.

<https://doi.org/10.1111/dme.12159>

JUMBO, R. F. T. et al. Complicaciones agudas de diabetes tipo 2. **Recimundo**, v. 4, n. 1 (Esp), p. 46-57, 2020. <https://doi.org/10.26820>

KALABA, MAJA; WARE, MARK A. Cannabinoid profiles in medical cannabis users: effects of age, gender, symptoms, and duration of use. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 7, n. 6, p. 840-851, 2022. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0120>

KAUR, GURINDER; KANDER, RONALD. The sustainability of industrial hemp: A literature review of its economic, environmental, and social sustainability. **Sustainability**, v. 15, n. 8, p. 6457, 2023. <https://doi.org/10.3390/su15086457>

KITDUMRONGTHUM, SARUNYA; TRACHOOTHAM, DUNYAPORN. An individuality of response to cannabinoids: challenges in safety and efficacy of cannabis products. **Molecules**, v. 28, n. 6, p. 2791, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28062791>

LEE, SHIN-HAE; PARK, SHI-YOUNG; CHOI, CHEOL SOO. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. **Diabetes & metabolism journal**, v. 46, n. 1, p. 15-37, 2022. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

LEHMANN, C. et al. 'Tratamento experimental com canabidiol reduz inflamação pancreática precoce em diabetes tipo 1'. 1 jan. 2016 : 655 – 662. 10.3233/CH-168021

LIMA, A. A. et al. O uso da maconha (*Cannabis sativa* L.) na indústria farmacêutica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e46101219829-e46101219829, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.19829>.

LUTZ, B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 207-222, 2020. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/blutz>

MACCARRONE, M. et al. Goods and bads of the endocannabinoid system as a therapeutic target: Lessons learned after 30 years. **Pharmacological reviews**, v. 75, n. 5, p. 885-958, 2023. doi: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000600>

MADEO, G. et al. Update on cannabidiol clinical toxicity and adverse effects: a systematic review. **Current Neuropharmacology**, v. 21, n. 11, p. 2323, 2023. <https://doi.org/10.2174%2F1570159X21666230322143401>

MAJOR, V.S. et al. Produtos de Cannabis:: quais métodos de extração, separação e purificação são mais utilizados?. **Revista Brasileira de Cannabis**, v. 3, n. 1, 2024.

MANGIATORDI, GIUSEPPE FELICE et al. Endocannabinoid degradation enzyme inhibitors as potential antipsychotics: A medicinal chemistry perspective. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 469, 2023. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020469>

MANSOUR, Afnan et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1143067, 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143067>

MARTÍNÉZ-AGUIRRE, C.; CINAR, R.; ROCHA, L.. Targeting endocannabinoid system in epilepsy: for good or for bad. **Neuroscience**, v. 482, p. 172-185, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.12.013>

MARTINHAGO, C. D. et al. Testes genéticos para uso de canabinoides. **BrJP**, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230024-pt>

MATTES RG. et al. Cannabidiol (CBD) Use in Type 2 Diabetes: A Case Report. **Diabetes Spectr.** 2021 May;34(2):198-201. doi: 10.2337/ds20-0023. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34149261; PMCID: PMC8178711.

MELANIE et al. Diagnóstico de diabetes mellitus. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2024). DOI: 10.29327/5412848.2024-1, ISBN: 978-65-272-0704-7.

MORAES, A. et al. Novos tratamentos para o Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 2, p. 89-97, 2021. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.506.vol.16.n2.2021>

MÜLLER, VANESSA MARTINI et al. Diabetes tipo 1 e suas principais complicações. **Revista Eletrônica Acervo Saúde** , v. 24, no. 1, pág. e14646-e14646, 2024. <https://doi.org/10.25248/reas.e14646.2024>

MURRAY, CONOR H. et al. Adolescentes são mais sensíveis do que adultos aos efeitos comportamentais e cognitivos agudos do THC. **Neuropsychopharmacology** , v. 47, n. 7, p. 1331-1338, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01281-w>

NABRDALIK, K., HENDEL, M., IRLIK, K. et al. Eventos adversos gastrointestinais do tratamento com metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise com meta-regressão de estudos observacionais. **BMC Endocr Disord** 24 , 206 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01727-w>

- NETO, ALOISIO LULA FIGUEIREDO et al. Morbidade Por Diabetes Mellitus no Brasil: um estudo epidemiológico. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 9, p. 2369-2384, 2024. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2369-2384>
- NETO, E. M. R. et al. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015. <https://doi.org/10.17765/1983-1870.2015v8n2p355-362>
- NUNES, Sheila Elke Araújo et al. Ação hipoglicemiante de plantas medicinais utilizadas por pacientes diabéticos tipo 2: um estudo amostral. **Caderno Pedagógico**, v. 22, n. 13, p. e21409-e21409, 2025. <https://doi.org/10.54033/cadpedv22n13-107>
- O'SULLIVAN, S. E. et al. The therapeutic potential of purified cannabidiol. **Journal of Cannabis Research**, v. 5, n. 1, p. 21, 2023. <https://doi.org/10.1186/s42238-023-00186-9>
- OJO, OLUWAFEMI ADELEKE et al. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. **Medicine in Novel Technology and Devices**, v. 19, p. 100247, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>
- OLIBONI, L. et al. Correlação entre a concentração sérica de interleucina-6 (IL-6) e biomarcadores de resistência insulínica em adultos jovens obesos. **Clinical and Biomedical Research**, v. 36, n. 3, 2016. <http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.65335>
- OLIVEIRA, A. B. C. et al. Complicações cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6426-e6426, 2021. <https://doi.org/10.25248/reas.e6426.2021>
- OLIVEIRA, K. C. et al. Impacto da administração crônica de canabidiol em ratos. **Contribuciones a las ciencias sociales**, v. 16, n. 9, p. 15350-15372, 2023. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.9-094>
- OLIVEIRA, M. S. et al. Diabetes Mellitus tipo 2-uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-457>
- OMENA, B. L. et al. A eficácia do canabidiol no tratamento da Epilepsia. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 16, p. e71111638057-e71111638057, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i16.38057>

PARKER, Emily D. et al. Economic costs of diabetes in the US in 2022. **Diabetes care**, v. 47, n. 1, p. 26-43, 2024. <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>

PAGANO, CRISTINA et al. Cannabinoids: therapeutic use in clinical practice. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 6, p. 3344, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23063344>

PERTWEE RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. **Int J Obes (Lond)**. 2006 Apr;30 Suppl 1:S13-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803272. PMID: 16570099.

PIERRO N. P. A. et al. Cannabis: 12.000 anos de experiências e preconceitos. **BrJP**, v. 6, p. 80-84, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230055-pt>

PIRAGINE, Eugenia et al. Adherence to oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 5, p. 1981, 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12051981>

PORTELINHA, MÁRCIA KASTER; DE OLIVEIRA ARRIEIRA, RAFAEL. o sygygium cumini e suas ações medicinais, a luz do tratado de fisiologia médica de guyton e hall: uma revisão integrativa. **Revista DCS**, v. 22, n. 85, p. e4010-e4010, 2025. <https://doi.org/10.54899/dcs.v22i85.4010>

QUATTRIN, TERESA; MASTRANDREA, LUCY D.; WALKER, LUCY SK. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 401, n. 10394, p. 2149-2162, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4)

REBOUÇAS, L. C. et al. Avaliação do uso terapêutico de canabidiol para redução dos sintomas do transtorno do espectro autista. **Unisanta BioScience**, v. 12, n. 4, p. 304-316, 2024.

REZENDE, Bismarck et al. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 148, 2023. <https://doi.org/10.3390/ph16020148>

RICHARDS, J. R. Mechanisms for the risk of acute coronary syndrome and arrhythmia associated with phytogenic and synthetic cannabinoid use. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 6, p. 508-522, 2020. <https://doi.org/10.1177/1074248420935743>

- RODACKI, MELANIE et al. Brazilian guideline for screening and diagnosis of type 2 diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 17, n. 1, p. 78, 2025. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01572-w>
- ROVETTO, L. J. et al. Extração supercrítica de dióxido de carbono de canabinóides de Cannabis sativa L. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 16-27, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.03.014>
- RUBEZ, E. C. M. N. et al. A importância da atenção farmacêutica no tratamento de pacientes com diabetes de mellitus tipo 2. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 5, p. 2995-3009, 2024.
- RUY LYRA et al. Manejo da terapia antidiabética no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2024). DOI: 10.29327/5412848.2024-7, ISBN: 10.29327/5412848.2024-7
- RUSSO E.B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. **Chem Biodivers**. 2007 Aug;4(8):1614-48. doi: 10.1002/cbdv.200790144. PMID:17712811. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790144>
- RUSSO, E. B. Cannabis therapeutics and the future of neurology. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 12, p. 413977, 2018. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>
- SABO, H. W.; BAPTISTA, A. G. Neuropatias e o uso de canabinoides como estratégia terapêutica. **BrJP**, v. 6, p. 54-59, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230012>
- SALEHI, ARASH et al. Differentiating cannabis products: Drugs, food, and supplements. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 906038, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906038>
- SARAGOÇA, ANDREIA ET AL. Current Context of Cannabis sativa Cultivation and Parameters Influencing Its Development. **Agriculture**, v. 15, n. 15, p. 1635, 2025. <https://doi.org/10.3390/agriculture15151635>
- SALUSTIANO, R. L. C. et al. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. **Conjecturas**, v. 22, n. 2, p. 1157-1179, 2022. <https://doi.org/10.53660/CONJ-839-F05>

SANTIAGO, A. N. et al. Efeitos do canabidiol em desfechos de diabetes e comorbidades de hipoperfusão cerebral crônica em ratos de meia-idade. **Neurotoxicity Research**, v. 35, p. 463-474, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9972-5>

SANTOS, A. L. et al. Adesão ao tratamento de diabetes mellitus e relação com a assistência na atenção primária. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 24, n. 1, 2020. <https://doi.org/10.35699/2316-9389.2020.49973>

SANTOS, P. I. et al. Potencial terapêutico do canabidiol para o tratamento do transtorno de ansiedade: uma revisão de literatura. **Revista Psicoatualidades**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 30–43, 2021.

SANTOS, S. S. et al. Papel da glicemia capilar no controle do Diabetes mellitus do tipo 2. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e495101321540-e495101321540, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21540>

ȘERBAN, MATEI; TOADER, CORNELIU; COVACHE-BUSUIOC, RĂZVAN-ADRIAN. The Endocannabinoid System in Human Disease: Molecular Signaling, Receptor Pharmacology, and Therapeutic Innovation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 22, p. 11132, 2025. <https://doi.org/10.3390/ijms262211132>

SEREFKO, ANNA et al. The Endocannabinoid System in the Development and Treatment of Obesity: Searching for New Ideas. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 19, p. 9549, 2025. <https://doi.org/10.3390/ijms26199549>

SEZEKLER, Işıl et al. Therapeutic Potential of Cannabis Plant in Diabetes. **Trends in Pharmacy**, v. 2, p. 1-7, 2025. <https://doi.org/10.5152/TrendsPharm.2025.25005>

SHYR, Zeenat A. et al. A terapia com inibidores de SGLT2 protege contra a falência das células β induzida pela glicotoxicidade em um modelo murino de diabetes induzida por KATP em humanos, através da mitigação do estresse oxidativo e do retículo endoplasmático. **PloS One**, v. 17, n. 2, p. e0258054, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258054>

SHARKEY, KEITH A.; WILEY, JOHN W. The role of the endocannabinoid system in the brain–gut axis. **Gastroenterology**, v. 151, n. 2, p. 252-266, 2016. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.015>

SHI, JIAQI; SCHILLING, SUSANNE; MELZER, RAINER. Morphological and genetic analysis of inflorescence and flower development in hemp (*Cannabis sativa* L.). **BioRxiv**, p. 2024.01. 25.577276, 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.25.577276>

SIDERIS, ALEXANDRA; DOAN, LISA V. An overview of cannabidiol. **Anesthesia & Analgesia**, v. 138, n. 1, p. 54-68, 2024. doi: [10.1213/ANE.00000000000006584](https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000006584)

SILVA RODRIGUES, A.P.L. Cannabis e Ciência: Identificação de Redes de Pesquisa com/sobre a Cannabis a Partir da Plataforma de Currículos Lattes. **Mediações-Revista de Ciências Sociais**, p. 1-19, 2023. <https://doi.org/10.5433/2176-6665.2023v28n3e48577>

SILVA, L. M. G. et al. O potencial terapêutico e farmacológico do canabidiol. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e2019119686-e2019119686, 2020.

SINGH, Aditi et al. Type 2 diabetes mellitus: A comprehensive review of pathophysiology, comorbidities, and emerging therapies. **Comprehensive Physiology**, v. 15, n. 1, p. e70003, 2025. <https://doi.org/10.1002/cph4.70003>

SOUZA, A. V. A. et al. Uma abordagem comparativa entre as sulfonilurêias e as glinidas no tratamento da diabetes. **Studies in Health Sciences**, v. 5, n. 1, p. 40-52, 2024. <https://doi.org/10.54022/shsv5n1-004>

SOUZA, T. R. et al. Uma revisão de literatura acerca do diabetes mellitus. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 110-117, 2023. <https://doi.org/10.51891/rease.v9i8.10815>

STEPANIUK, P. et al. Alergia seletiva à cepa de cannabis em um paciente que apresenta uma reação alérgica local. **Allergy Asthma Clin Immunol**, V. 17, pg. 49, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00552-3>

STRAND, NATALIE et al. Diabetic neuropathy: pathophysiology review. **Current pain and headache reports**, v. 28, n. 6, p. 481-487, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01243-5>

STRZELCZYK, MALGORZATA; LOCHYNSKA, MALGORZATA; CHUDY, MAGDALENA. Systematics and botanical characteristics of industrial hemp *Cannabis sativa* L. **Journal of Natural Fibers**, v. 19, n. 13, p. 5804-5826, 2022. <https://doi.org/10.1080/15440478.2021.1889443>

- SUN, Wenli; SHAHRAJABIAN, Mohamad Hesam. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1845, 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28041845>
- TOMIC, DUNYA; SHAW, JONATHAN E.; MAGLIANO, DIANNA J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 9, p. 525-539, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
- TORRES, S. et al. Propriedades terapêuticas dos compostos fitoquímicos da espécie Cannabis sativa L.: Uma revisão de literatura. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 12, n. 2, p. 19-28, 2023.
- VIANA, T. R. X. et al. Cannabis Medicinal: Uma Revisão sobre as Perspectivas Atuais e Desafios Futuros na Prática Clínica. **Journal of Research in Medicine and Health**, v. 2, p. e202401-e202401, 2024. <https://doi.org/10.52832/jormed.v2.403>
- VIEIRA, G. D. et al. Agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4 no tratamento de diabetes tipo 2-Uma revisão. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 4, pág. 7654-7675, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-036>
- VIEIRA, L. S. et al. O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, 2020.
- WANG, Fu et al. Advancement of Research Progress on Synthesis Mechanism of Cannabidiol (CBD). **ACS Synthetic Biology**, v. 13, n. 7, p. 2008-2018, 2024. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.4c00239>
- WANG, WEI et al. A new perspective of blood routine test for the prediction and diagnosis of hyperglycemia. **BMC Endocrine Disorders**, v. 25, n. 1, p. 115, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01940-1>
- WICIŃSKI, M. et al. The Use of Cannabidiol in Metabolic Syndrome—An Opportunity to Improve the Patient's Health or Much Ado about Nothing?. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 14, p. 4620, 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12144620>
- YUAN, JIAYI et al. Targeting the endocannabinoid system: Structural determinants and molecular mechanism of allosteric modulation. **Drug discovery today**, v. 28, n. 7, p. 103615, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103615>

YEDJOU, Clement G. et al. The management of diabetes mellitus using medicinal plants and vitamins. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 10, p. 9085, 2023.
<https://doi.org/10.3390/ijms24109085>

YEN, FU-SHUN et al. Impact of individual microvascular disease on the risks of macrovascular complications in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. **Cardiovascular diabetology**, v. 22, n. 1, p. 109, 2023.
<https://doi.org/10.1186/s12933-023-01821-8>

YU, Q. et al. Caracterização de dietas ricas em sal e gordura na função cardíaca e vascular em camundongos. **Cardiovasc Toxicol** 4 , 37–46 (2004). <https://doi.org/10.1385/CT:4:1:37>

ZHANG J. et al. The pharmacology and therapeutic role of cannabidiol in diabetes. **Exploration** (Beijing). 2023 Jul 12;3(5):20230047. doi: 10.1002/EXP.20230047. PMID: 37933286; PMCID: PMC10582612.

ZHAO, Yan et al. Multilayered regulation of secondary metabolism in medicinal plants. **Molecular Horticulture**, v. 3, n. 1, p. 11, 2023. <https://doi.org/10.1186/s43897-023-00059-y>

ZOU, S. et al. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms1903083>