

Ação antiangiogênica do canabidiol a partir da regulação negativa de VEGF sobre câncer de mama: revisão integrativa de literatura

Marina Flores de Carvalho¹; Helena Dotta Serson²; Marina Faleiros de Campos Montemurro³; Fabrício Leal Albiero Anéas⁴; Maria Letícia Baptista Salvadori⁵.

Como Citar:

DE CARVALHO, Marina Flores; SERSON, Helena Dotta; MONTEMURRO, Marina Faleiros de Campos; ANÉAS, Fabrício Leal Albiero; SALVADORI, Maria Letícia Baptista. Ação antiangiogênica do canabidiol a partir da regulação negativa de VEGF sobre câncer de mama: revisão integrativa de literatura. Revista Sociedade Científica, vol. 8, n. 1, p. 2148-2164, 2025. <https://doi.org/10.61411/rsc2025109818>

DOI: 10.61411/rsc2025109818

Área do conhecimento:

Ciências da Saúde

Sub-área:

Medicina

Palavras-chaves: Canabidiol; VEGF.

Publicado: 3 de novembro de 2025.

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres sua incidência tem aumentado. Diante disso, novos estudos buscam por marcadores biológicos e possíveis alternativas terapêuticas que permitam uma detecção precoce da doença, aumentando as chances de um tratamento mais eficaz. Entre os biomarcadores analisados, o fator de crescimento endotelial (VEGF) ganha destaque por estar diretamente ligado ao processo de angiogênese, essencial para o desenvolvimento e progressão de tumores. Dessa forma, a inibição dessa via tornou-se essencial em pesquisas recentes. Tendo em vista tal cenário, o canabidiol ganhou destaque devido às suas propriedades anti-inflamatórias e a capacidade de modular o ambiente tumoral ao regular negativamente os níveis de VEGF, resultando na inibição da angiogênese e, consequentemente, interferindo na proliferação tumoral. Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura, utilizando artigos disponíveis na base de dados PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Foram utilizados os termos “Cannabidiol” e “VEGF”, além de seus respectivos “entry terms”. A combinação dessas palavras foi feita por meio do operador booleano AND, resultando inicialmente em 14 publicações, foram incluídos estudos publicados nos últimos 5 anos, disponibilizados gratuitamente e escritos em Inglês ou Português. Após aplicação de critérios específicos, 10 estudos foram selecionados para análise. Os achados apontam para um caminho promissor: o uso do canabidiol ao câncer de mama. Ressalta-se a importância de mais estudos clínicos na área, visto que este trabalho se propõe a somente analisar a atual literatura sobre o tema.

Antiangiogenic action of cannabidiol through the negative regulation of VEGF on breast cancer: Integrative Literature Review

1Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil. Email: [✉](mailto:marina.flores@uniscamilo.edu.br)

2Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil. Email: [✉](mailto:helena.dotta@uniscamilo.edu.br)

3Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil. Email: [✉](mailto:marina.faleiros@uniscamilo.edu.br)

4Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil. Email: [✉](mailto:fabricao@uniscamilo.edu.br)

5Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil. Email: [✉](mailto:marialeticia@uniscamilo.edu.br)



Abstract

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women, and its incidence has been increasing. In light of this, new studies are searching for biological markers and potential therapeutic alternatives that enable early detection of the disease, thereby increasing the chances of more effective treatment. Among the biomarkers analyzed, vascular endothelial growth factor (VEGF) stands out for being directly linked to the angiogenesis process, which is essential for tumor development and progression. Thus, the inhibition of this pathway has become a key focus in recent research. Within this context, cannabidiol (CBD) has gained prominence due to its anti-inflammatory properties and its ability to modulate the tumor microenvironment by downregulating VEGF levels. This results in the inhibition of angiogenesis and, consequently, interferes with tumor proliferation. This work is an integrative literature review, using articles available in the PubMed database between the years 2019 and 2024. The terms "Cannabidiol" and "VEGF," along with their respective entry terms, were used. These keywords were combined using the Boolean operator AND, initially resulting in 14 publications. Studies published in the last five years, freely available, and written in English or Portuguese were included. After applying specific inclusion criteria, 10 studies were selected for analysis. The findings point to a promising path: promising path: the use of cannabidiol in breast cancer. The importance of further clinical studies in this area is emphasized. Since this work aims to analyze only the current literature on the topic.

Keywords: Cannabidiol; VEGF.

1. Introdução

O Canabidiol (CBD) é uma substância química que se obtém através da planta *Cannabis Sativa*; tal substância age no corpo humano a través de receptores canabinoides CB1 e CB2, proteínas encontradas na superfície de células que compõem o sistema endocanabinoide. No cenário da medicina atual, a sociedade científica



observou diversos resultados benéficos em pacientes que realizaram terapias com o uso de Cannabis. Por conta disto, o interesse no estudo de tal substância tem sido crescente nos últimos anos. Um de seus efeitos que têm sido observados e que anseiam perspectivas positivas a respeito desse composto são suas propriedades antiproliferativas em relação às neoplasias.

Tendo em vista o cenário atual de pesquisa acerca do Canabidiol, estudos atuais buscam explorar suas propriedades, dentre elas sua ação antiangiogênica através da supressão do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), o que culmina em uma diminuição da proliferação tumoral devido à supressão nutricional que é ofertada às células neoplásicas.

Sabe-se que para que o processo metastático ocorra, é fundamental a ação de diversos fatores pró angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado de placas (PDGF) e o fator de crescimento fibroblástico (FGF). Dentre esses, o que escolhemos analisar para a produção deste artigo foi o VEGF - fator de crescimento endotelial vascular.

Pesquisas indicam que o VEGF é principalmente produzido em condições de hipóxia, ou seja, em condições em que há ausência de oxigênio suficiente para o tecido tumoral. Além disso, ele também é produzido quando ocorre o aumento de óxido nítrico no ambiente tumoral, também ocorre a liberação desse fator pró angiogênico. Desse modo, nessas situações ele é liberado de modo que o VEGF e novos vasos sanguíneos para suprir as necessidades metabólicas tumorais.

Com base no entendimento de que o VEGF é indispensável para o processo de angiogênese e essa, por sua vez, é condicional para o desenvolvimento de uma neoplasia e sua disseminação, como o câncer de mama, faz-se necessário o estudo acerca da possibilidade do uso de canabidiol (CBD) para regular negativamente esse fator pró angiogênico, a fim de impedir o crescimento tumoral.



2. Metodologia

Durante o mês de novembro do ano de 2024 foi realizada uma revisão integrativa de literatura na base de dados PubMed, contendo artigos do período de 2019 - 2024. Utilizou-se os seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings): “Cannabidiol” “VEFG”, além de seus respectivos “entry terms”. A combinação de descritores e “entry terms” foi efetuada por meio do operador booleano AND. Para a pesquisa, também se fez uso de filtros, sendo eles: “Publication date: from the last 5 years” (estudos publicados nos últimos 5 anos), “Text Availability: Free full text” (estudos disponibilizados gratuitamente em sua íntegra), “Language: English and Portuguese” (Idioma: Inglês e Português). Identificaram-se 14 artigos, dentre os quais 5 foram selecionados. Além desses, foram selecionadas mais 5 referências por busca manual visando adequação ao tema e exclusão de duplicados conforme apresentado de forma gráfica na Figura 1, que evidencia o diagrama Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Foram adotados como critério de inclusão: a) estudos publicados entre o ano de 2019 – 2024; b) artigos que relacionassem o uso do canabidiol como inibidor da angiogênese devido a supressão VEGF (fator endotelial de crescimento vascular) e outros fatores; c) artigos disponíveis gratuitamente em sua íntegra. Como critérios de exclusão adotou-se: a) estudo publicados anteriormente ao ano 2019 - 2024; b) artigos que não abordassem os critérios de inclusão contidos nos itens b) e c).



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

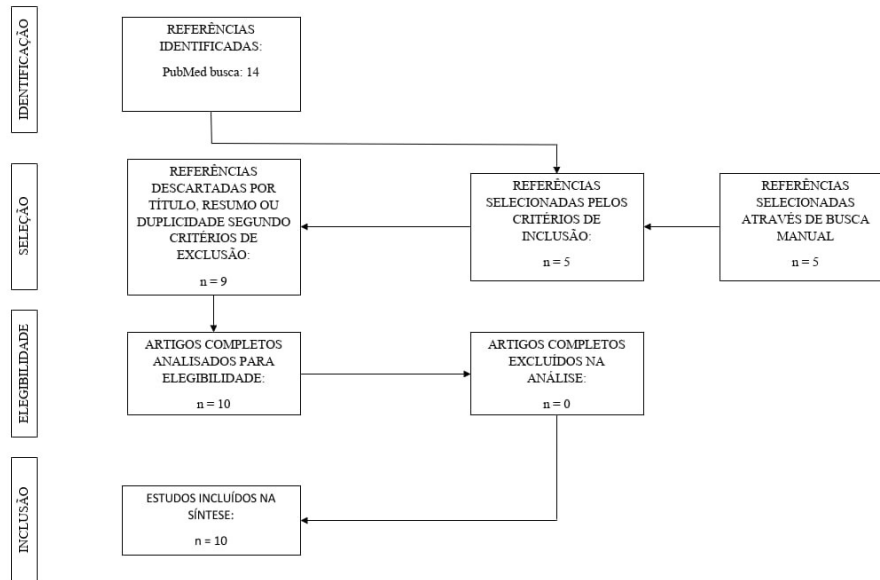


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos na base de dados PubMed no período de 2019 a 2024, com os descritores citados no Delineamento Metodológico

Fonte: Autores (2025).

3. Desenvolvimento e discussão

Os 10 (dez) estudos incluídos foram sumarizados na Tabela 1 quanto aos autores, ano de publicação, objetivo e resultados.

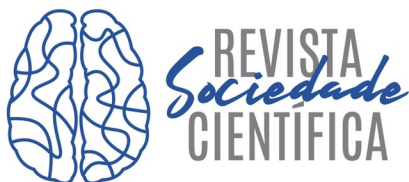
Tabela 1: Os resultados dos artigos analisados

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS
Anéas e Salvadori [1.]	2024	Este estudo teve como objetivo explorar como o uso de cannabis medicinal pode ser efetiva como tratamento terapêutico nos casos de neoplasias malignas de mama.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o cannabis medicinal possui fortes efeitos antineoplásicos para tumores de mama, que inclui as ações anti-inflamatórias, progressão a partir do efeito anti angiogênico e morte celular com ativação do processo de apoptose.
Ashtar Nakhaei et al. [2.]	2022	Este estudo teve como objetivo analisar, através da coleta de dados recentes, o possível efeito do uso de canabidiol no tratamento da COVID-19 com foco na angiogênese e disfunção endotelial na infecção por COVID-19.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o canabidiol pode inibir a formação do tubo celular endotelial ao diminuir a proliferação celular das células endoteliais e também diminui a migração dessas células para a



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS
			formação de novos vasos. Além disso, o CBD é capaz de inibir a angiogênese por meio da supressão do VEGF e TNF- α .
Kobra Tahermanesh <i>et al.</i> [3.]	2022	Este estudo teve como objetivo descobrir novos medicamentos com ação antiangiogênica, mais especificamente, para a Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS). O plano de pesquisa é investigar os efeitos do canabidiol (CBD) em um modelo de OHSS, e avaliar sua eficácia na modulação da via angiogênica e na expressão do VEGF.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o CBD causou alívio na OHSS, principalmente por suprimir a permeabilidade vascular (PV) e o VEGF. Ao atuar em células endoteliais vasculares, o CBD reduz a angiogênese e reduz a expressão do gene VEGF em células cancerígenas in vivo. A partir da diminuição do gene VEGF no modelo OHSS há uma redução da patogênese da doença.
Jo <i>et al.</i> [4.]	2021	Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do canabidiol na angiogênese e na capacidade de células-tronco do câncer de mama ao diminuir a expressão do fator-1 α induzido por hipóxia (HIF-1 α) por meio da interação Src/VHL/HIF-1 α .	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que, em situações de hipóxia, o HIF-1 α realiza a transcrição de mRNA de VEGF o que leva a formação de novos vasos para suprir a neoplasia. O CBD pode regular o sistema ubiquitina proteassoma que realiza a ubiquitinação do HIF-1 α que implica na diminuição da transcrição do fator VEGF, o que diminui a formação de vasos sanguíneos. Além disso, pode inibir a angiogênese em situação de hipóxia na neoplasia, por meio da atenuação da proteína Src pelo CBD, que quando inibida aumenta a concentração de VHL e diminui a ativação de HIF-1 α e VEGF.
ALSalamat <i>et al.</i> [5.]	2024	Este estudo teve como objetivo investigar como a cannabis pode ser usada no tratamento de câncer colorretal, de próstata e mama. O estudo examina como os compostos da planta podem ajudar a inibir o crescimento de tumores, reduzir inflamações e aliviar os efeitos colaterais de tratamentos tradicionais, como a quimioterapia.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o canabidiol possui efeitos angiogênicos ao diminuir a expressão do VEGF além de efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, anti-invasivos, anti fibroblásticos, de parada do ciclo celular e pró-apoptóticos nas células relacionadas ao câncer de próstata, câncer de colorretal e de mama.
Solinas <i>et al.</i> [6.]	2012	Este estudo teve como objetivo analisar a capacidade que o CBD tem de modular a angiogênese tumoral.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o canabidiol regula negativamente inúmeros fatores que são recrutados durante a



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	RESULTADOS
			angiogênese, por exemplo, ET-1 (que quando expresso leva à expressão de VEGF), CXCL16, IL-8, uPA e o inibidor do ativador do plasminogênio SerpinE1/PAI-1. Tudo isso em conjunto promove a ação antiangiogênica do CBD.
Massi <i>et al.</i> [7.]	2012	Este estudo teve como objetivo revisar sobre a eficácia do canabidiol (CBD) na modulação de diferentes etapas da gênese do tumor em vários tipos de câncer. Além de explorar, análogos em relação ao CBD como agentes terapêuticos alternativos.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o canabidiol (CBD) exibe ações pró-apoptóticas e antiproliferativas em diferentes tipos de tumores, além de uma possível ação antiangiogênica. A sua eficácia está ligada à sua capacidade de atingir muitas vias celulares que controlam a gênese do tumor.
Akinloye <i>et al.</i> [8.]	2023	Este estudo teve como objetivo explorar os potenciais anti-CHC do extrato de Cannabis sativa por meio do envolvimento de Akt usando abordagem em modelos de animais in sílico e in vivo.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o Cannabis sativa demonstra potenciais anti-carcinoma em um modelo animal de Carcinoma Hepatocelular e com o envolvimento de Akt
Kis <i>et al.</i> [9.]	2019	Este estudo teve como objetivo explorar o potencial terapêutico do CBD no tratamento do câncer, por meio da análise de como pode interferir no crescimento das células tumorais, na indução da morte celular programada e na prevenção de metástases, discutindo como esses efeitos podem ser aplicados no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes contra o câncer.	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que o canabidiol tem efeitos promissores no tratamento do câncer devido a suas ações antiproliferativas, antiangiogênicas - por meio da supressão do VEGF -, pró-apoptóticas, citotóxicas, anti-inflamatórias e anti-invasivas; enfatizando o potencial do CBD no tratamento de câncer.
Almeida <i>et al.</i> [10.]	2022	Este estudo teve como objetivo explicar sobre o efeito de canabinoides no câncer de mama: o que é o sistema endocanabinóide, quais são os receptores canabinoides e os fitocanabinoides dando ênfase nos diferentes tipos de câncer de mama e na ação benéfica da cannabis sobre estes, reiterando que o CBD evita a angiogênese ao prejudicar a ativação do VEGF	Obteve-se, como resultado, dados que afirmaram que Canabinoides têm grande potencial clínico para alívio de efeitos durante a quimioterapia. Enfatiza que a maioria dos mecanismos de ação induzidos pelos canabinoides são comuns entre os subtipos de câncer

Fonte: Autores (2025).



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

Conforme exposto por Anéas e Salvadori [1.], a cannabis medicinal consegue ser um forte aliado terapêutico no tratamento de neoplasias malignas de mama, uma vez que essa substância possui diversas ações antineoplásicas. O CBD é anti-inflamatório, visto que ele consegue inibir a secreção de citocinas pró inflamatórias, que dificulta e retarda o crescimento tumoral. Além disso, no que tange seu efeito antiangiogênico, o CBD inibe a secreção de VEGF, o que dificulta o aporte energético da neoplasia. Por último, a propriedade relatada são as pró-apoptóticas, no qual o CBD consegue estimular a via intrínseca da apoptose que resulta na estimulação da produção de espécies reativas de oxigênio e outras enzimas que atuam na morte celular e redução da proliferação, migração e angiogênese neoplásica. Este estudo foi considerado o pioneiro para buscarmos, mais a fundo, os efeitos do CBD e suas ações antiangiogênicas.

Segundo Ashtar Nakhaei *et al.* [2.], o canabidiol (CBD) pode inibir a formação do tubo celular endotelial, uma vez que esse composto é capaz de diminuir a proliferação das células endoteliais. Isso é evidenciado pelo artigo, que demonstrou que em pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2, a expressão de fatores pró angiogênicos e pró inflamatórios envolvidos na angiogênese é aumentado de modo significativo quando comparado com pessoas que não estavam infectadas com esse vírus. Os mais notáveis fatores que estavam aumentados nesses pacientes com COVID - 19 foram: fator induzível por hipóxia 1 α (HIF-1 α), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Durante o estudo, foi comprovado que o composto hidroxiquinona de CBD possui maior potencial em relação a inibição da angiogênese, visto que esse é capaz de diminuir a expressão de VEGF e FGF. Além desse composto, o canabidiol é capaz de realizar a supressão de VEGF e TNF- α , além de estimular a citoestase de células endoteliais e a supressão de PDGF, MMP-2, MMP-9 e IL-8. Desse modo, pode ser concluído que o canabidiol é um possível composto que pode ser utilizado para a inibição da angiogênese por meio da supressão do VEGF.

Para Kobra Tahermanesh *et al.* [3.], seus estudos tiveram o objetivo de encontrar novos medicamentos com ação antiangiogênica, mais especificamente agindo na



diminuição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Sua pesquisa foi feita a partir de modelos de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (OHSS) com a administração de CBD, sendo observado seu potencial no controle da via angiogênese e na expressão do VEGF. A ligação de canabinoides aos receptores canabinoides (incluindo CB2/CB1), suprime a sobrevivência e migração das células endoteliais, inibindo a angiogênese. As descobertas atuais indicaram os efeitos antiangiogênicos do CBD na expressão do gene VEGF em um modelo de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), o que apoiou as hipóteses de que o CBD pode ser usado para o tratamento dessa síndrome.

O apresentado por Jo *et al.* [4.] explica que, em situações de hipóxia, há maior transcrição de mRNA de VEGF pela HIF-1 que leva à formação de novos vasos sanguíneos para que a neoplasia seja suprimida. O canabidiol (CBD) é capaz de regular o sistema ubiquitina proteassoma, que é responsável pela ubiquitinação do HIF-1 α , de modo que quando o CBD regula esse sistema, implica na redução da transcrição do mRNA do VEGF, o que diminui a angiogênese. Além disso, o CBD é capaz de inibir a angiogênese em situação de hipóxia na neoplasia, por meio da atenuação da proteína Src, que, quando inibida aumenta a concentração de VHL e diminui a ativação de HIF-1 α e VEGF e, conseqüentemente, diminui a formação de vasos sanguíneos o que explicita a ação antiangiogênica do CBD. Esse processo é confirmado por meio dos métodos utilizados pelo artigo para comprovar seus objetivos, sendo eles feitos em etapas. A primeira etapa foi a realização de cultura de células de câncer de mama humano, células normais de mama humana e células endoteliais primárias da veia umbilical humana (HUVECs); essas células foram cultivadas em diferentes condições de acordo com as instruções oferecidas pelos fabricantes. Após o cultivo e utilizando essas células de diferentes maneiras para comprovar aquilo que o estudo queria, os resultados foram obtidos. O primeiro resultado é que o canabidiol é capaz de reduzir a proliferação, invasão e migração das células do câncer de mama. O segundo resultado obtido é que o CBD diminui a expressão de HIF-1 α ao regular positivamente a ubiquitinação do HIF-1 α . Isso é comprovado, visto que a expressão de HIF-1 α no grupo



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

de tratamento aumentou sob hipóxia em todas as linhagens de células de câncer de mama; o CBD foi administrado e observou-se que o canabidiol diminui a expressão de HIF-1 α por níveis pós transcricionais deste composto já que regula o sistema ubiquitina proteassoma (UPS). Além disso, sabe-se que a expressão de HIF-1 α , em situações de hipóxia, regula a expressão de mRNA que transcreve VEGF; foi administrado o CBD, e observou-se que o canabidiol é capaz de afetar a expressão desse RNA mensageiro, o que implica na diminuição da angiogênese em células tumorais.

Segundo ALSalamat *et al.* [5.], o canabidiol (CBD) apresenta-se como uma boa alternativa terapêutica no tratamento de câncer colorretal, câncer de próstata e de mama. O artigo enfatiza que o Δ^9 -THC induz a apoptose ao interromper o ciclo celular em G2-M, nas células de câncer de mama; a substância também inibe a proliferação de células de câncer de mama ao ativar o receptor CB2; nesse sentido, o canabinol (CBN), metabólito do Δ^9 -THC, atua como agonista nos receptores CB1 e CB2 e inibe a proliferação celular. No câncer de mama, uma pesquisa mostrou um efeito inibitório no exossomo e microvesículas, que são importantes na metástase tumoral. Além disso, foi descoberto que agonistas do receptor canabinoide, JWH-133 e WIN-55,212-2, diminuíram a viabilidade celular, o volume do tumor, a angiogênese e a migração em linhas de células BC, linhas de células MDA-MB-231 e MDA-MB-468. Por fim, o estudo enfatiza que o tratamento de células MDA-MB-231 com JWH-133 ou WIN-55 resultou na diminuição dos níveis de PGE₂, além da diminuição da expressão de COX-2. Isso se mostra de extrema relevância pois, em 40% dos cânceres de mama, há a superexpressão da COX-2 que produz prostaglandina-E2; esta, por sua vez, promove a angiogênese e o crescimento do tumor. Portanto, a redução dos níveis de PGE2 e COX-2 previne a metástase das células cancerígenas e inibe a angiogênese.

De acordo com Solinas *et al.* [6.] o seu estudo concluiu que o canabidiol (CBD) consegue inibir a angiogênese ao regular negativamente diversos fatores que são recrutados durante a formação de vasos sanguíneos. Os fatores citados que podem vir a ser inibidos são: ET-1(fator que quando expresso leva a formação de VEGF), CXCL16, IL-8, uPA e o inibidor do ativador do plasminogênio SerpinE1/PAI-1. Todas essas



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

inibições em conjunto são capazes de evidenciar a ação antiangiogênica que o CBD possui. Isso foi comprovado uma vez que células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) foram cultivadas, isoladas e incubadas em diferentes concentrações de canabidiol. A adição de canabidiol às células por 24 h resultou em uma inibição dependente da concentração do metabolismo oxidativo mitocondrial, conforme determinado pelo teste MTT, de modo que esse composto inibe a proliferação e migração das HUVECs, e não apresenta efeito tóxico ou apoptótico nelas. Além disso, foi observado que o CBD é capaz de modificar o padrão de expressão das proteínas relacionadas à angiogênese em HUVECs. Entre as proteínas que foram reguladas de modo negativo quando o CBD foi administrado foram: MMP9, inibidor tecidual de metaloproteinases 1 (TIMP1), SerpinE1-inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), uPA, CXCL16, ET-1, PDGF-AA e IL-8. Ademais, o estudo comprovou que o CBD é capaz de inibir a angiogênese no modelo *in vivo* devido a supressão dos fatores angiogênicos VEGF, TNF- α e heparina. Desse modo, é possível concluir o efeito antiangiogênico do CBD.

De acordo com Massi *et al.* [7.], o canabidiol não psicoativo derivado de planta CBD exhibe ações pró-apoptóticas e antiproliferativas em diferentes tipos de tumores e pode exercer propriedades anti migratórias, anti-invasivas, anti metastáticas e talvez anti angiogênicas. Com base nesses resultados, evidências estão surgindo para sugerir que o CBD é um inibidor potente tanto do crescimento quanto da disseminação do câncer. Sua revisão baseia-se na eficácia do CBD em diferentes etapas da gênese tumoral, buscando análogos do THC e CBD como possíveis agentes terapêuticos. Alguns estudos analisaram que o CBD possui efeitos associados à modulação negativa de moléculas associadas no processo de angiogênese, o que fortalece a máxima de que o CBD possui grande potencial terapêutico contra o crescimento de tumores.

O estudo de Akinloye *et al.* [8.] explora os potenciais anti-CHC do extrato de cannabis, a partir do envolvimento da Proteína Quinase B (Akt). O estudo ocorre a partir de abordagens de modelos de animais *in silico* e *in vivo* de Carcinoma Hepático (HCC). Através de seus testes, conclui-se que a *C. sativa* demonstra potenciais anti



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

carcinoma hepatocelular em modelos animais com HCC juntamente da proteína Akt. O potencial anticâncer da cannabis é avaliado a partir de mecanismos antiangiogênicos.

O estudo de Kis *et al.* [9.] evidencia a rápida distribuição do CBD devido à sua lipossolubilidade. Além disso, enfatiza as propriedades antitumorais, o efeito analgésico, neuroprotetor e anti-inflamatório do CBD. Acerca do câncer de mama, a pesquisadora enfatiza que o canabidiol induz estresse no retículo endoplasmático e a apoptose ao inibir a sinalização AKT/alvo da rapamicina e aumenta a geração de ROS, além de inibir o crescimento de algumas linhagens de células tumorais. No que diz respeito aos efeitos angiogênicos do CBD, a pesquisadora afirma que a molécula regula negativamente a endotelina 1 da subunidade A do fator de crescimento de plaquetas e da expressão de VEGF, diminuindo a densidade de microvasos.

Para Almeida [10.] o interesse clínico em canabinoides vem aumentando devido às suas propriedades antitumorais nos principais subtipos de câncer de mama, principalmente no *Triple-negative breast cancer* (TNBC); nesse subtipo, os diferentes canabinóides e fitocanabinoides têm tido bons resultados terapêuticos. Já no câncer de mama ER + os canabinoides inibem o crescimento celular e evitam a metástase por meio do CB1, CB2 e pela modulação das vias de sobrevivência, como as vias mTOR e Raf-1/ERK/MAPK. Em relação ao câncer de mama HER2+, foi verificada a superexpressão de CB2; nesse tipo de câncer, o THC induziu a apoptose e diminui a proliferação celular pela inibição da AKT, que está associada à diminuição do potencial angiogênico e à redução da formação de metástases. Portanto, acerca dos canabinoides no câncer de mama, estes evitam a angiogênese e bloqueiam a invasão e a metástase ao prejudicar a ativação da via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

O câncer de mama representa a neoplasia de maior incidência entre as mulheres no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que até 2025 sejam registrados aproximadamente 73.610 novos casos da doença, o qual pode resultar em cerca de 18 mil óbitos. Considerando que o câncer de mama ocupa a primeira posição em mortalidade por câncer entre as mulheres no país, a pesquisa por novos fármacos que corroboram tanto a cura quanto a melhoria da qualidade de vida das



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

pacientes se mostra de extrema importância. Nesse contexto, a cannabis medicinal tem se destacado como uma alternativa terapêutica promissora, especialmente devido à sua capacidade de inibir a angiogênese, além de outras ações benéficas amplamente demonstradas em estudos recentes na literatura [12.].

A angiogênese é um processo que consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir daqueles já existentes. É uma etapa crucial no desenvolvimento de neoplasias, sejam elas benignas ou malignas, além de ser um indicativo de maus prognósticos quando esse processo está em alta vigência. Esse mecanismo consiste no fornecimento de oxigênio e nutrientes, instigando o crescimento tumoral, a invasão de células cancerígenas e a metástase.

Nesse sentido, os estudos de Jo *et al.* [4.] corroboram a ideia que o cannabis medicinal pode atuar na inibição da atividade de Scr, que é uma proteína tirosina-quinase e realiza a regulação da expressão de HIF-1 α (proteína que regula a expressão de genes na ausência de oxigênio) por meio da ubiquitinação de VHL (proteína von Hippel-Lindau). Desse modo, há uma diminuição de HIF-1 α por meio da redução da síntese dessa proteína em células do câncer de mama, o que implica na redução da angiogênese. Além disso, o CBD em situações de hipóxia o CBD pode regular o sistema ubiquitina proteassoma que realiza a ubiquitinação do HIF-1 α que implica na diminuição da transcrição do fator VEGF, o que diminui a formação de vasos sanguíneos.

O artigo de MASSI *et al.* [7.] confirma a hipótese de o CBD apresentar efeitos antiangiogênicos, uma vez que esse composto consegue inibir a proliferação, migração e invasão de células HUVEC (células endoteliais da veia do cordão umbilical). Esse processo ocorre por meio da indução de citoestase dessas células endoteliais sem que a apoptose seja desencadeada.

Acerca do assunto abordado, o estudo de Kis *et al.* [9.] afirmou que o canabidiol inibe a metaloproteinase-2 da matriz, o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 da serpinE1 (PAI1) prejudicando, assim, um passo importante para a angiogênese: degradação da membrana basal



vascular, remodelamento da MEC e, conseqüentemente, migração de células endoteliais [11.].

Outro estudo, ministrado por McAllister, ratificou os seguintes achados: a inibição de fatores básicos de transição hélice-alça-hélice, Id-1, superexpresso em células tumorais, contribui para os efeitos antiproliferativos do CBD no câncer de mama. O efeito do CBD nesse caso está associado à inibição de Id-1, que é fundamental no processo de angiogênese durante o desenvolvimento tumoral, de modo que, quando supresso, resulta em migração reduzida de células endoteliais, o que diminui a angiogênese.

Portanto, estudos recentes comprovam a ação antiangiogênica do Cannabis medicinal por diversos mecanismos, sendo eles: capacidade de inibir a formação e a morfogênese do tubo celular endotelial, um processo fundamental para a angiogênese [2.], uma vez que estudos comprovam que podem reduzir a proliferação celular sem induzir apoptose ou causar efeitos tóxicos às células adjacentes, no entanto, realiza a apoptose de células tumorais [1.,7.] e promove ações anti-inflamatórias [1.,5.]. Ante o exposto, é notório que o uso do canabidiol como forma terapêutica tem se comprovado eficaz no tratamento de câncer de mama.

4. **Considerações finais**

A regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), realizada pelo Cannabis medicinal, emerge como uma estratégia promissora na modulação da angiogênese, apresentando implicações significativas no tratamento de diversas patologias, principalmente sob câncer de mama. Esse efeito ocorre através de mecanismos moleculares que inibem a expressão do VEGF, reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, diminuindo o suprimento nutritivo necessário para a progressão tumoral.

Portanto, é de suma importância ressaltar o potencial medicamentoso do Cannabis medicinal; a inibição da angiogênese ocorre através de diversos mecanismos



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

discutidos anteriormente: inibição da atividade de Scr, indução da cito estase de células HUVEC, inibição de metaloproteinase-2 e de Id-1.

Por outro lado, é de suma importância ressaltar que a escassez de literatura científica que aborda a inibição angiogênica mediada pela regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em decorrência da administração de cannabis medicinal foi um desafio significativo ao decorrer da pesquisa. Tendo em vista tal cenário com poucas evidências atuais, o presente artigo buscou fomentar o número de pesquisas sobre o assunto. Portanto, a carência de estudos nesse campo ressalta a necessidade de fomentar pesquisas que explorem tais propriedades, tendo em vista o grande potencial medicamentoso apresentado.

5. Declaração de direitos

Os autores declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade dos autores, e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declaram não cometer plágio ou autoplágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. Referências

1. ANÉAS, F. L. A.; SALVADORI, M. L. B. Os efeitos antineoplásicos do canabidiol no Câncer de Mama. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 7628–7637, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-622. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67690>
2. ASHTAR NAKHAEI, N. *et al.* Endothelial dysfunction and angiogenesis: what is missing from COVID-19 and cannabidiol story? **Journal of Cannabis Research**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414120/>
3. KOBRA TAHERMANESH *et al.* Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a Mouse Model by Cannabidiol, an Angiogenesis Pathway



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

- Inhibitor. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–10, 21 dez. 2022.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588534/>
4. Jo MJ, Kim BG, Kim WY, Lee DH, Yun HK, Jeong S, Park SH, Kim BR, Kim JL, Kim DY, Lee SI, Oh SC. Cannabidiol Suppresses Angiogenesis and Stemness of Breast Cancer Cells by Downregulation of Hypoxia-Inducible Factors-1 α . **Cancers (Basel)**. 2021 Nov 1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830821/>
 5. ALSalamat HA, Abuarab SF, Salamah HM, Ishqair AH, Dwikat MF, Nourelden AZ, Qandil AN, Barakat Y, Barakat M. Cannabis and cancer: unveiling the potential of a green ally in breast, colorectal, and prostate cancer. **J Cannabis Res**. 2024 May 16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38755733/>
 6. Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, Cinquina V, Valenti M, Vicentini LM, Noonan DM, Albin A, Parolaro D. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. **Br J Pharmacol**. 2012 Nov. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624859/>
 7. Massi P, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D. Cannabidiol as potential anticancer drug. **Br J Clin Pharmacol**. 2013 Feb. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22506672/>
 8. Akinloye DI, Metibemu DS, Shittu MT, Lawal MA, Olatunji FO, Oyediran MA, Akinloye OA. Cannabis sativa demonstrates anti-hepatocellular carcinoma potentials in animal model: in silico and in vivo studies of the involvement of Akt. **J Cannabis Res**. 2023 Jul 12;5(1):27. doi: 10.1186/s42238-023-00190-z. PMID: 37434213; PMCID: PMC10337064.
 9. Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, Paunescu V, Dehelean CA, Ardelean F, Diaconeasa Z, Soica C, Danciu C. Cannabidiol-from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. **Int J Mol Sci**. 2019 Nov 25;20(23):5905. doi: 10.3390/ijms20235905. PMID: 31775230; PMCID: PMC692875



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 8, NÚMERO 1, ANO 2025

10. Almeida, CF; Teixeira, N.; Correia-da-Silva, G.; Amaral, C. Canabinóides no Câncer de Mama: Suscetibilidade Diferencial de Acordo com o Subtipo. *Moléculas* **2022**, 27, 156. <https://doi.org/10.3390/molecules27010156>
11. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, Ramírez-Camacho MA, Alvarez-Sánchez ME. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol.* 2019 Dec 6;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370. PMID: 31921634; PMCID: PMC6915110.
12. COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. Estima-se que o Brasil registre 73.610 novos casos de câncer de mama até 2025, aponta INCA. Publicado em 03.10. 2024. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/brasil-deve-registrar-73-610-novos-casos-de-cancer-de-mama-ate-2025-aponta-inca/> .