

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

MARIA EDUARDA CORREA DA SILVA

**CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DERIVADAS DO FLUXO
MENSTRUAL E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO**

RIO DE JANEIRO

2025

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

MARIA EDUARDA CORREA DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande Rio
“Prof. José de Souza Herdy”, como requisito
parcial para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Gustavo Guadagnini Perez

**RIO DE JANEIRO
2025**

MARIA EDUARDA CORREA DA SILVA

**CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS DERIVADAS DO FLUXO
MENSTRUAL E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do Grande Rio
“Prof. José de Souza Herdy”, como requisito
parcial para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Gustavo Guadagnini Perez

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 27 de novembro 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **GUSTAVO GUADAGNINI PEREZ**
Data: 01/12/2025 12:39:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ms. Gustavo Guadagnini Perez

Documento assinado digitalmente
 **WALLACE PACIENZA LIMA**
Data: 05/12/2025 14:24:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Wallace Pacienza

Documento assinado digitalmente
 **DIO PABLO ALEXANDRINO DE MATTOS**
Data: 02/12/2025 14:36:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Dio Pablo Alexandrino de Mattos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Transformações do endométrio durante o ciclo menstrual.....	9
Figura 2 – O ciclo menstrual humano.	11
Figura 3 – MENCTMs e seus efeitos terapêuticos	13
Figura 4 - Processamento e caracterização de exossomos e outras vesículas extracelulares	15
Figura 5 – Mecanismos de entrega dos exossomos.....	16
Figura 6 – Análise citométrica de fluxo de MENCTM isolados.....	19
Figura 7 – Diferenciação por indução das MENCTM.....	19
Figura 8 – Avaliação do miocárdio infartado.	20
Figura 9 – Gráfico de score dos parâmetros de função cardíaca.	21
Figura 10 – Citometria de fluxo para detectar marcadores superfície típicos de CTMs	22
Figura 11 – Os resultados do ELISA de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL10 de homogêneos renais.....	23
Figura 12 – Síntese do mecanismo de ação do CD73.....	24
Figura 13 – Esquema do modelo estabelecido neste estudo.	25
Figura 14 – Imagens histológica dos pulmões	25
Figura 15 – Gráficos de proteínas de junção oclusivas.....	26
Figura 16 – Coloração de imunofluorescência.....	27
Figura 17 – Análise western blot dos níveis de expressão dos marcadores	28
Figura 18 – Síntese do mecanismo da modulação da via de sinalização das VEs.	28
Figura 19 – Síntese dos resultados dos estudos pré-clínicos selecionados	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Morfologia do Endométrio	9
1.2. Ciclo Menstrual	10
1.3. Células-Tronco na Menstruação.....	12
1.4. Identificação das MENCTMs	13
1.5. Terapia Livres de Células – Exossomos.....	14
2. JUSTIFICATIVA	16
3. METODOLOGIA	17
4. RESULTADOS	18
4.1. Regeneração do Tecido Cardíaco após Infarto do Miocárdio.....	18
4.2. Regeneração Após Lesão por Isquemia Renal	22
4.3. Proteção a Integridade da Barreira Epitelial Alveolar.....	24
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DERIVADAS DO FLUXO MENSTRUAL E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO

Maria Eduarda Correa da Silva¹

Gustavo Guadagnini Perez²

RESUMO

Através de uma revisão bibliográfica qualitativa, este estudo analisa o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais (CTMs) derivadas do sangue menstrual (MENCTMs do inglês *MenSCs - menstrual blood-derived stem cells*), uma fonte não invasiva, renovável e com alta capacidade proliferativa e imunomoduladora, comparado a outras fontes de células tronco como a medula óssea. Estas células expressam marcadores mesenquimais típicos (como CD29, CD73 e CD105) e de pluripotência, e os seus exossomos emergem como agentes promissores na comunicação celular, demonstrando potencial regenerativo superior em estudos pré-clínicos: no infarto do miocárdio, reduziram a fibrose e aumentaram a angiogênese; na lesão renal isquêmica, modularam a inflamação; e na lesão pulmonar aguda, restauraram a barreira alveolar (SEPEHRI et al, 2025; SHAO et al, 2025; RUAN et al, 2025). As principais vantagens incluem a coleta simples, repetitiva e o grande potencial regenerativo, enquanto os desafios abrangem a relativa escassez de produção científica, a necessidade de padronização de protocolos, a definição de marcadores específicos, estudos de segurança a longo prazo e a resolução de questões éticas e regulatórias. Conclui-se que o fluxo menstrual é uma fonte extremamente promissora de células tronco para a medicina regenerativa, mas a sua aplicação clínica depende da superação destes entraves técnicos, científicos e regulatórios, sendo essencial um maior incentivo à pesquisa para consolidar o seu uso terapêutico.

Palavras-chave: Endométrio, Menstruação, Exossomos, Medicina regenerativa.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Doutorando do curso Ciências Bioquímica na Universidade Federal do Paraná – UFPR.

ABSTRACT

Through a qualitative literature review, this study analyzes the therapeutic potential of mesenchymal stem cells (SCs) derived from menstrual blood (MenSCs), a non-invasive, renewable source with high proliferative and immunomodulatory capacity, compared to other stem cell sources such as bone marrow. These cells express typical mesenchymal markers (such as CD29, CD73, and CD105) and pluripotency, and their exosomes emerge as promising agents in cell communication, demonstrating superior regenerative potential in preclinical studies: in myocardial infarction, they reduced fibrosis and increased angiogenesis; in ischemic kidney injury, they modulated inflammation; and in acute lung injury, they restored the alveolar barrier (SEPEHRI et al, 2025; SHAO et al, 2025; RUAN et al, 2025). The main advantages include simple and repeatable collection and great regenerative potential, while the challenges encompass the relative scarcity of scientific production, the need for standardization of protocols, the definition of specific markers, long-term safety studies, and the resolution of ethical and regulatory issues. It is concluded that menstrual flow is an extremely promising source of stem cells for regenerative medicine, but its clinical application depends on overcoming these technical, scientific, and regulatory obstacles, making greater incentives for research essential to consolidate its therapeutic use.

Keywords: Endometrium, Menstruation, Exosomes, Regenerative medicine.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as células tronco mesenquimais (CTMs) ganham espaço na medicina regenerativa. As CTMs da medula óssea são as mais bem caracterizadas, sendo caracterizadas como células indiferenciadas progenitoras pluripotentes, com alta capacidade de autorrenovação (proliferação extensiva) e potencial de diferenciação em vários tipos celulares. Essas células permitem a regeneração de órgãos e tecidos como ossos, pulmão, fígado, coração, rim dentre outros (CORDEIRO et al, 2022; PITTENGER et al, 2019). Em 1978 foi levantada a primeira hipótese de que o epitélio endometrial possui populações de células-tronco (PRIANISHNIKOV et al, 1978), quando foi demonstrado que essas células eram capazes de automanutenção a longo prazo e diferenciação em células epiteliais endometriais, o que permitiu sua regeneração cíclica. Aproximadamente 25 anos depois, Chan *et al* em 2004, demonstravam as primeiras evidências da existência de células-tronco epiteliais e estromais no endométrio humano. (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; CORDEIRO et al, 2022; CHAN et al, 2004)

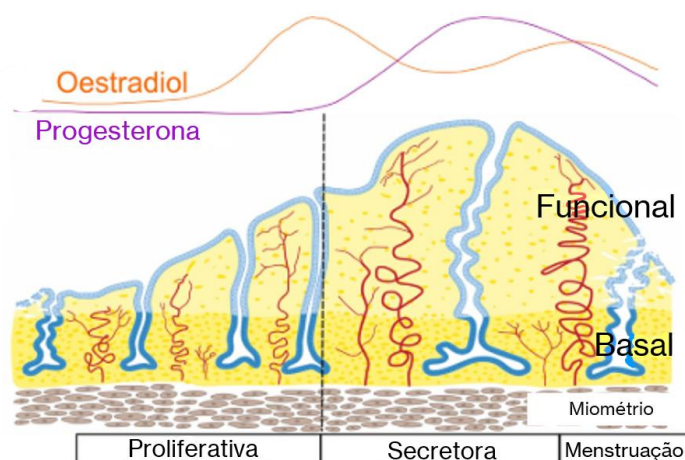
Desde então estudos demonstram o grande potencial das células-tronco mesenquimais do fluxo menstrual (MENCTMs do inglês MenSCs - menstrual blood-derived stem cells) apresentando capacidade de diferenciação comparáveis às células-tronco atualmente utilizadas em pesquisa clínica, derivadas do cordão umbilical ou da polpa do dente (MO et al, 2021), bem como propriedades como sinalização celular parácrina e efeito imunorregulador. Essas características permitem ampliação do escopo de tratamento, como as doenças cardiovasculares que representam a principal causam de morbidade e mortalidade mundial (MARGINA et al, 2022) e a diabetes mellitus que afeta milhões de pessoas globalmente, gerando custos estimados em pelo menos 850 bilhões de dólares anuais (SUN et al, 2022). A vantagem do uso de MENCTMs é a sua disponibilidade abundante e fácil obtenção de maneira não invasiva, podendo ser periodicamente repetida sem complicações ou necessidade de hospitalização e livre de dilemas éticos, característica que nenhuma das fontes existentes de CTMs consegue se equiparar (CHEN et al, 2019a; BOZORGMEHR et al, 2020; SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021).

Diante desse contexto, este trabalho busca, por meio de uma revisão bibliográfica qualitativa, analisar o potencial terapêutico das MENCTMs, com o objetivo central de sintetizar as características que as valorizam frente a outras fontes celulares e expressar a importância do incentivo de pesquisa.

1.1. Morfologia do Endométrio

O endométrio humano é um tecido de remodelação dinâmica, passando por ciclos de crescimento, diferenciação e descamação mensalmente como parte do ciclo menstrual (BOZORGMEHR et al, 2020). O endométrio é dividido em 2 camadas: os dois terços superiores são a camada funcional (superficial) e o terço inferior consiste na camada basal, localizada ao lado do miométrio (parte intermediária do útero) (Fig. 1). Nesta encontram-se as glândulas endometriais, que apresentam estroma denso com grandes vasos, permitindo que a camada basal não sofra descamação e sirva como compartimento para restauração do endométrio (SASSO et al, 2017). Já a camada funcional é revestida por um epitélio colunar pseudoestratificado e apresenta vascularização frouxa, sendo renovada mensalmente devido ao ciclo menstrual e à influência de fatores parácrinos. Esse processo é repetido cerca de 400 vezes ao longo da vida de uma pessoa até a menopausa, quando a renovação é interrompida. (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; BOZORGMEHR et al, 2020).

Figura 1 – Transformações do endométrio durante o ciclo menstrual.



Esquema mostrando as alterações hormonais e morfológicas correspondentes ao crescimento, diferenciação e descamação do endométrio, durante as fases menstrual, proliferativa e secretora, respectivamente, de um ciclo menstrual. Fonte: Adaptado de BOZORGMEHR et al, 2020.

1.2. Ciclo Menstrual

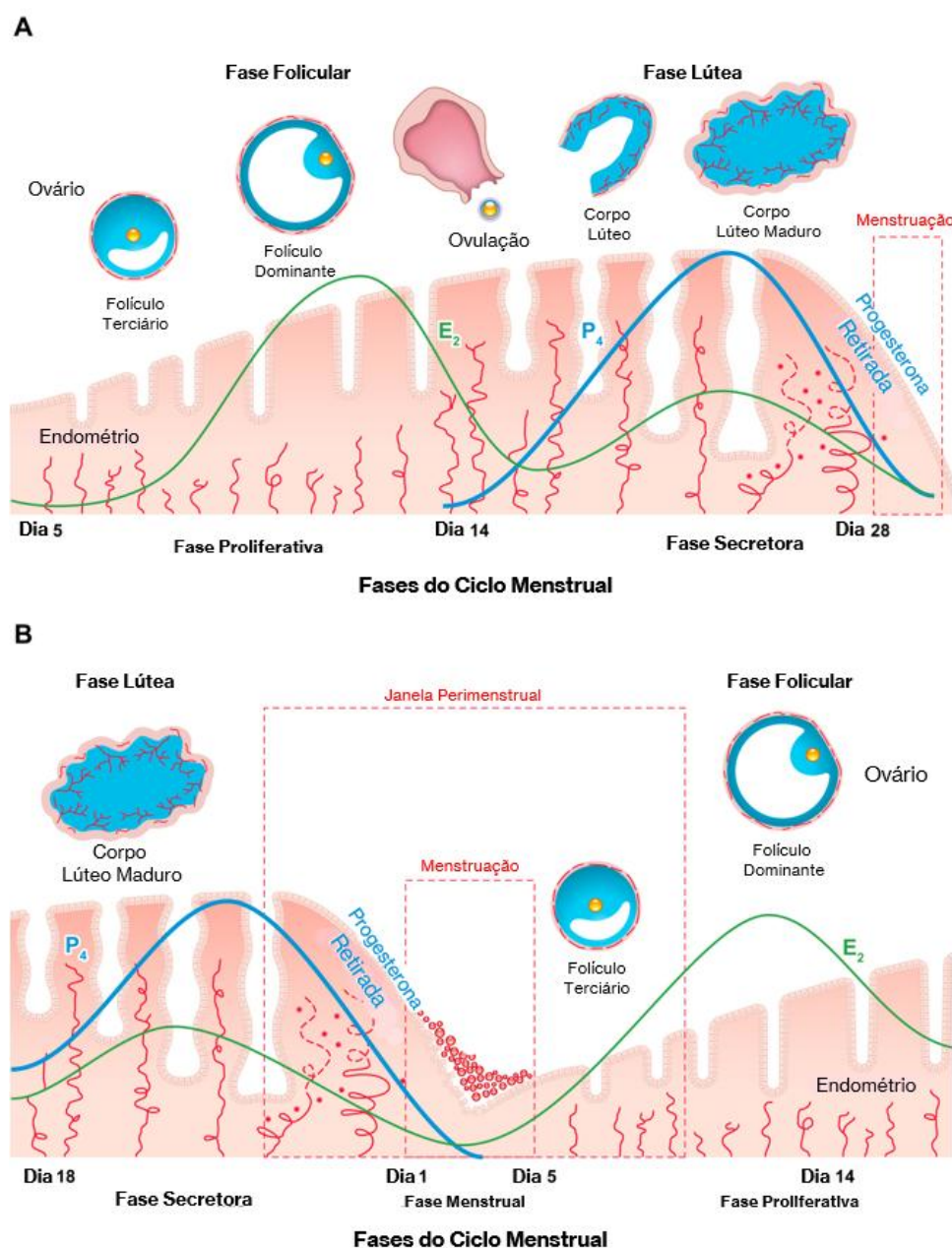
A transformação cíclica do endométrio é comumente designada como o ciclo menstrual, que dura aproximadamente 28 dias. Essa transformação é orquestrada pelos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) e compreende três fases: a fase menstrual, marcada pela descamação; a fase proliferativa (ou estrogênica/folicular); e a fase secretora (progestacional) (FERNANDES e POMPEI, 2016; MAYBIN e CRITCHLEY, 2015). A retirada da progesterona desencadeia a descamação, um processo inflamatório regulado que possibilita a reparação tecidual do endométrio. A regeneração cíclica do endométrio é sustentada por populações de células-tronco adultas residentes, localizadas na camada basal (CORDEIRO et al, 2022).

O ciclo menstrual se inicia com a fase proliferativa (fase folicular), que corresponde à proliferação do endométrio, indo do desenvolvimento dos folículos ovarianos até o estágio de ovulação (Fig. 2a). No começo dessa fase, observa-se a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, do inglês *Gonadotropin Release Hormone*) e hormônio luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*). O GnRH influencia a produção do hormônio folículo-estimulante (FSH, do inglês *follicle-stimulating hormone*), promovendo o crescimento dos folículos ovarianos, enquanto, o LH estimula a síntese de estrogênio e progesterona pela hipófise (THIYAGARAJAN; BASIT; JEANMONOD, 2024). Com a produção de estrogênio em predominância, as células da camada basal se proliferam para a reconstituição da camada superficial perdida do endométrio, até que esses hormônios chegam ao seu pico para maturação final do oócito e início da ruptura folicular (ovulação) (FERNANDES e POMPEI, 2016)

Logo após a ovulação, inicia-se a fase secretora, que é dependente da formação do corpo lúteo (Fig. 2a). Essa glândula secreta altas concentrações de progesterona, que estabiliza o endométrio e inibe novos picos de FSH e LH (THIYAGARAJAN; BASIT; JEANMONOD, 2024). Além disso, a progesterona estimula a secreção de matriz extracelular (glicosaminoglicanos) e das glândulas endometriais, tornando o estroma cada vez mais edemaciado, em virtude da possível fecundação do óvulo (FERNANDES e POMPEI, 2016).

A fase menstrual se inicia com a degeneração do corpo lúteo, junto à queda dos níveis de progesterona, estrogênio e diminuição do estímulo hormonal (Fig. 2b). Esse processo resulta em mudança do perfil imunológico local, assumindo um perfil inflamatório. Assim, há degradação da matriz endometrial, com a formação de hematomas na camada superficial do endométrio apresentando constrição, fissuras e rupturas, que são exteriorizadas pelo fluxo menstrual, resultando no final do ciclo e começo de um novo. (FERNANDES e POMPEI, 2016)

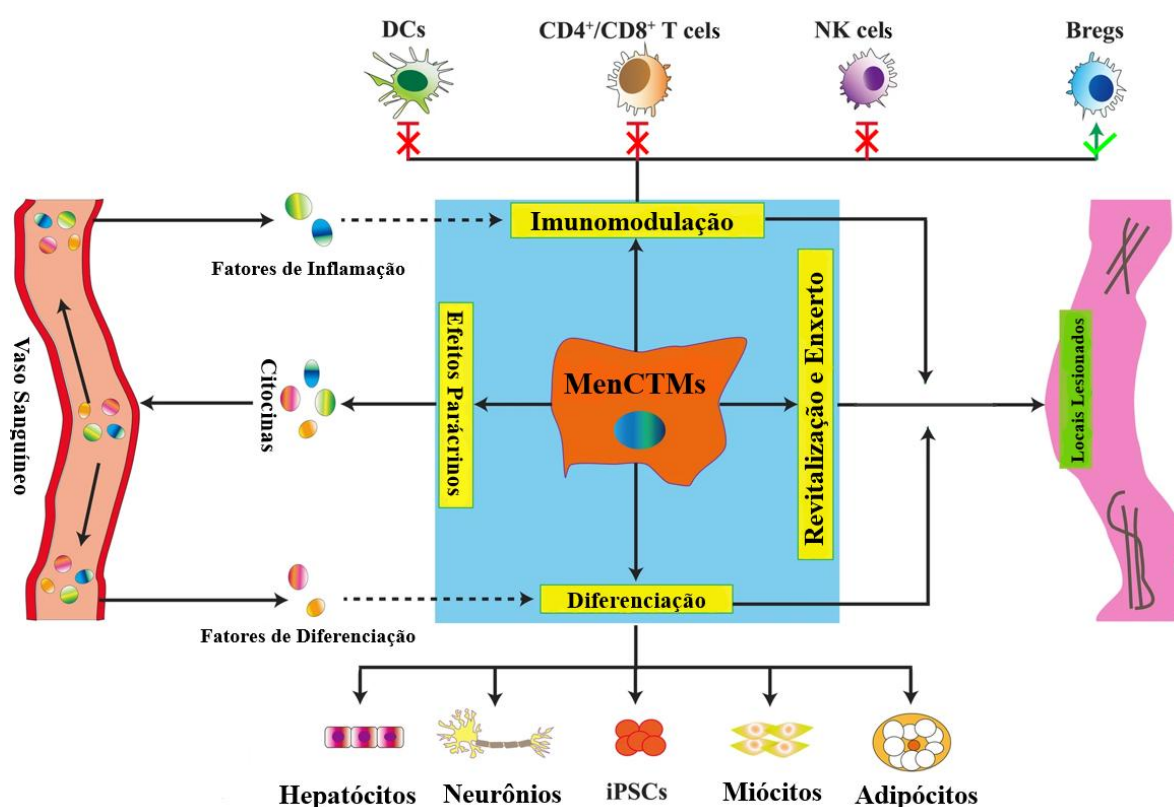
Figura 2 – O ciclo menstrual humano.



O ciclo menstrual humano. A: o estradiol é o hormônio dominante que atua no endométrio durante a fase proliferativa (fase folicular). A fase secretora ocorre após a ovulação, quando o corpo lúteo secreta progesterona (fase lútea). B: janela perimenstrual (transição luteofolicular): reorganização do ciclo menstrual tradicional para focar nas alterações endócrinas e endometriais significativas que ocorrem durante a degradação e reparação menstrual. Fonte: Adaptado de CRITCHLEY et al, 2020.

1.3. Células-Tronco na Menstruação

Simultaneamente à destruição do tecido, o endométrio também produz mediadores para reparo e reepitelização. Esses mediadores variam entre fatores inflamatórios, fatores de crescimento e enzimas proteolíticas (Fig. 3). Essa resposta também leva ao recrutamento de leucócitos, que contribuem para o reparo epitelial. Simultaneamente, as células estromais transitam do fenótipo mesenquimal para epitelial e a sinalização WNT é ativada, desencadeando uma cascata de eventos intracelulares que influenciam a expressão gênica de forma intrínseca (via diferenciação) e extrínseca (via secreção de fatores e exossomos) (VAICIULEVICIUTE et al, 2025). A alteração da expressão gênica promove a transcrição de genes específicos de linhagem, como as linhagens ectodérmica, mesodérmica e endodérmica, como células neurais, cardiomiócitos e hepatócitos (CHEN et al, 2019b) e genes que alteram a função celular através da imunomodulação (Fig. 3) (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021). Embora, os mecanismos e a regulação do reparo endometrial permaneçam pouco compreendidos, evidências apontam para a existência de populações de células-tronco localizadas tanto na camada funcional superior quanto na camada basal inferior, exibindo propriedades angiogênicas e inflamatórias, que são essenciais para a rápida cicatrização da superfície lesionada a cada mês (CRITCHLEY et al, 2020).

Figura 3 – MENCTMs e seus efeitos terapêuticos

Principais mecanismos efeitos terapêuticos das MenCTMs: (1) diferenciação em células-alvo, como células, (2) imunomodulação, como inibição da proliferação de células de pró-inflamatórias, além de promover a produção de células B reguladoras (Breg); (3) efeito paracrino secretando uma variedade de citocinas pelo vaso sanguínea assim interagindo com outras células; (4) revitalização e enxerto visando locais lesionados por alguns receptores de quimiocinas (como CXCR4) Fonte: Adaptado de CHEN et al, 2019a.

1.4. Identificação das MENCTMs

As MENCTMs expressam os marcadores clássicos de células-tronco mesenquimais da medula óssea (CTM-MO) estabelecidos pela *International Society for Cellular Therapies* (ISCT). É possível identificá-las por um perfil molecular (CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+, CD146+, CD31-, CD34- e CD45-), por serem negativas para HLA-DR (antígenos leucocitários) e para marcadores de linhagem hematopoiética (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; DOMINICI et al, 2006).

Outro marcador relevante para MENCTMs são as células SUSD2+, que residem predominantemente na região perivascular do endométrio basal, além de expressarem marcadores associados à pluripotência, como Oct-4, SOX2, NANOG e SALL-4, o que as distingue de outras fontes de CTMs (Fig. 3)

(SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; CHEN et al, 2019a). No entanto, é importante ressaltar que a expressão desses marcadores não confere a essas células a capacidade funcional total de células-tronco embrionárias ou células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs, do inglês *induced Pluripotent Stem Cells*). Até o momento, não há evidências definitivas de que as MENCTM possam se diferenciar em todas as três camadas germinativas *in vivo*, um critério essencial para caracterizar a verdadeira pluripotência. Dessa forma, embora apresentem características notáveis, as MENCTM permanecem classificadas como multipotentes, sendo necessários estudos adicionais, como análises transcriptômicas e funcionais comparativas, para validar com maior precisão seu potencial (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; VAICIULEVICIUTE et al, 2025).

1.5. Terapia Livres de Células – Exossomos

As terapias que se baseiam no uso de exossomos são focadas principalmente na comunicação intercelular e em seu notável potencial como agentes terapêuticos e biomarcadores na medicina regenerativa e na patologia de diversas doenças. Secretados pela maioria das células eucarióticas, estas nanovesículas, constituem uma classe de vesículas extracelulares (VEs), com diâmetro compreendido entre 30 e 200nm (LAI et al, 2022; HADE et al, 2021).

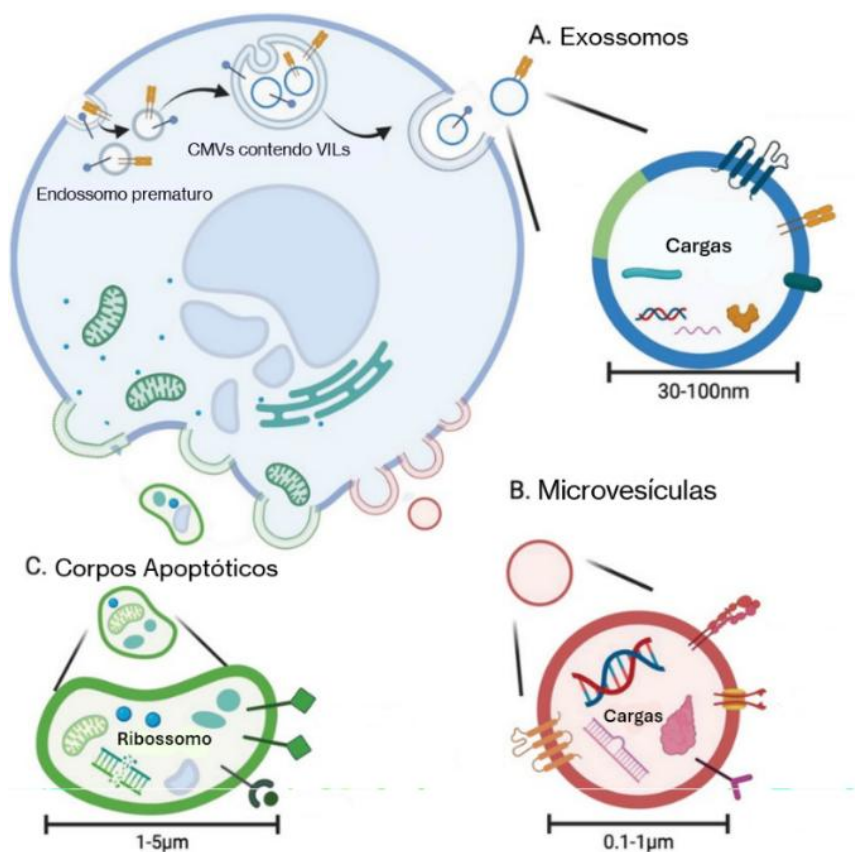
A biogênese dos exossomos é um processo complexo que ocorre no interior das células, começando com a invaginação da membrana do endossomo para formar vesículas intraluminais (VILs), que se aglomeram em corpos multivesiculares. Quando os esses corpos se fundem à membrana plasmática, as VILs são liberadas no ambiente extracelular, tornando-se exossomos. O conteúdo molecular (carga) dos exossomos é altamente complexo e reflete as condições da célula parental, consistindo em proteínas, lipídeos, receptores de superfície, enzimas, e ácidos nucleicos, como microRNAs (miRNAs), RNAm e DNA (Fig. 4). Essas vesículas são notavelmente estáveis e podem ser encontradas em praticamente todos os fluidos corporais, como sangue, urina e fluido cefalorraquiano (LAI et al, 2022; HADE et al, 2021)

Os exossomos atuam como um sistema de comunicação, entregando seu conteúdo molecular a células vizinhas ou distantes, mediando processos

biológicos, embora os mecanismos não são totalmente compreendidos sabe-se que, ao atingir sua célula-alvo um exossomo pode afetar essa célula de uma das três maneiras: interagir diretamente com seus receptores de superfície da membrana plasmática, se fundir com sua membrana ou sofrer endocitose (Fig. 5) (KRYLOVA e FENG, 2023), assim promovendo efeitos como: diferenciação celular, proliferação, angiogênese, resposta ao estresse e sinalização imune (LAI et al, 2022). Os maiores avanços no campo partem do reconhecimento dos efeitos benéficos das CTMs em terapias regenerativas, atribuíveis à sua sinalização parácrina, mediada pelos exossomos que elas secretam (ZHOU et al, 2023; HADE et al, 2021).

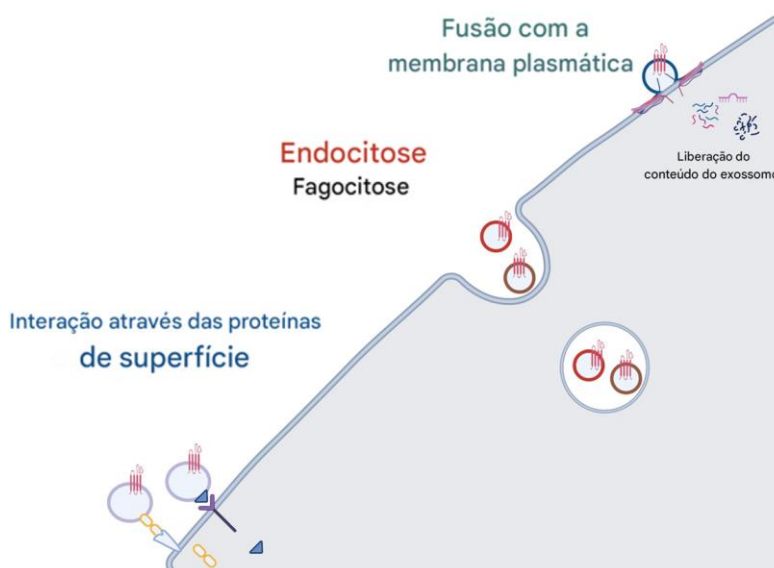
Destaca-se os exossomos liberados por MENCTM (EXOs-MENCTM), que demonstraram superioridade em reparo de feridas, cardioproteção e tolerância imunológica em comparação com exossomos de medula óssea ou de tecido adiposo (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021; VAICIULEVICIUTE et al, 2025; BOZORGMEHR et al, 2020; WANG et al, 2017)

Figura 4 - Processamento e caracterização de exossomos e outras vesículas extracelulares



As vias de biogênese e a composição bioquímica de A) exossomos, B) microvesículas e C) corpos apoptóticos. (A) Proteínas, lipídios e material genético são carregados em VILs (vesículas intraluminais) que são eventualmente liberadas da célula parental como exossomos. (B) Microvesículas são formadas por brotamento direto da membrana plasmática e contêm proteínas, lipídios e material genético. (C) Corpos apoptóticos brotam diretamente da membrana plasmática durante a apoptose e, conseqüentemente, contêm maiores quantidades de conteúdo de organelas desintegradas. Fonte: Adaptado de LAI et al, 2022.

Figura 5 – Mecanismos de entrega dos exossomos.



Captação e absorção exossômica através de uma das três vias: (1) Fusão com a membrana plasmática para liberar conteúdo de exossoma; (2) Endocitose; (3) Interação direta com receptores de superfície. Fonte: Adaptado de KRYLOVA e FENG, 2023.

2. JUSTIFICATIVA

Doenças que acarretam degeneração tecidual, como cardiopatias, isquêmicas, diabetes e doenças autoimunes, representam um desafio clínico significativo devido à ausência de tratamentos curativos efetivos. Neste contexto, a terapia com células-tronco mesenquimais emerge como alternativa promissora, com destaque para as células tronco derivadas do sangue menstrual (MENCTMs). Embora os estudos sobre MENCTMs sejam numericamente limitados, os resultados existentes revelam perspectivas terapêuticas excepcionais.

As MENCTMs demonstram notável capacidade de secretar citocinas e mediar a regulação imunomoduladora, além de apresentarem vantagens logísticas singulares como a coleta não invasiva e a possibilidade de coletas

regulares da mesma doadora. Estas características as posicionam como fonte estrategicamente relevante para aplicações clínicas.

Diante do contraste entre seu potencial comprovado e a escassez relativa de literatura especializada, esta revisão bibliográfica justifica-se pela necessidade de reunir as evidências existentes sobre MENCTMs, sintetizando suas vantagens comparativas e mecanismos de ação, com o objetivo final de promover e acelerar sua translação para a prática clínica.

3. METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, optou-se por uma revisão bibliográfica de natureza qualitativa. A busca pelos materiais foi conduzida de forma exploratória e contínua, selecionados dos bancos de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico e os descritivos utilizadas para a pesquisa de artigo foram: células-tronco endometriais, células mesenquimais/estromais, sangue menstrual, menstruação e terapia regenerativa, sendo selecionados artigos no intervalo de tempo de 2014 – 2025.

Os critérios de inclusão foram flexíveis, priorizando materiais que: fundamentassem os conceitos centrais do trabalho; oferecessem perspectivas relevantes para a discussão do objeto de estudo; e respondessem a dúvidas específicas que orientaram o percurso da pesquisa. Sendo excluídos todos aqueles que não se encaixam nesses conceitos, como artigos células-tronco exclusivamente de medula óssea, tecido adiposo, cordão umbilical, placenta, polpa de dente ou líquido amniótico, artigos anteriores a 2014 e artigos de idiomas diferentes do português e inglês. Com o total de 63 artigos pesquisados, 52 artigos filtrados e analisados e 38 artigos inclusos nessa revisão.

4. RESULTADOS

Foram selecionados estudos pré-clínicos (*in vivo*) que demonstram a melhora e regeneração de lesões e feridas em órgãos por meio do uso de MENCTM. As pesquisas abrangeram doenças cardíacas, utilizando modelos de Infarto do Miocárdio (IM) para avaliar a melhora da função cardíaca, a redução da fibrose e o aumento da angiogênese. Também foram incluídos estudos sobre lesão renal por isquemia, que investigaram a melhora da lesão em camundongos mediante a entrega de exossomos para modular o microambiente imune renal; e sobre lesão pulmonar aguda, com a restauração da função da barreira epitelial alveolar em modelos de camundongos e em células epiteliais pulmonares *in vitro*.

4.1. Regeneração do Tecido Cardíaco após Infarto do Miocárdio

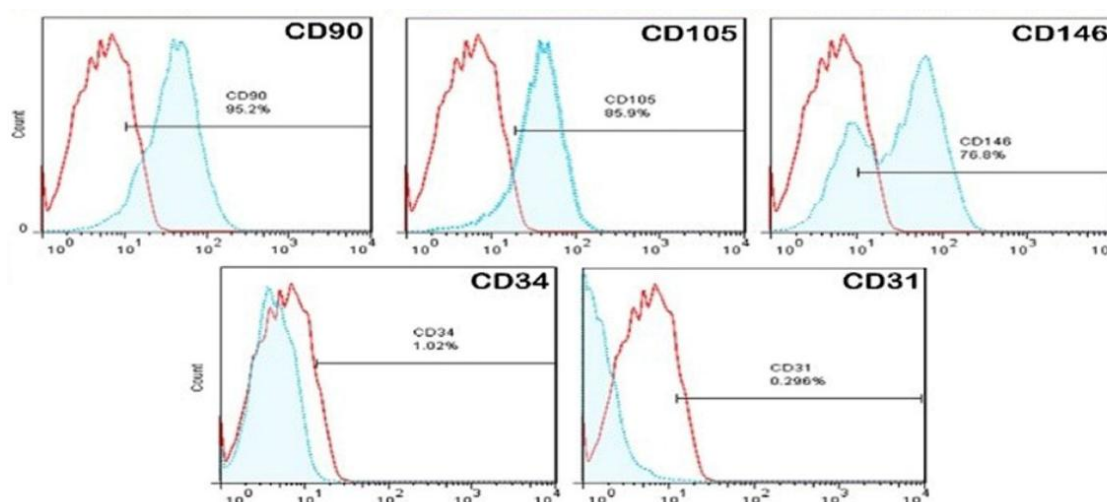
Sepehri e colaboradores (2025) publicaram o presente estudo com o objetivo de investigar a regeneração do coração através da terapia com exossomos. Para tanto, eles induziram IM em ratos Wistar machos (de 8 a 10 semanas de idade) pela oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda. Os pesquisadores caracterizaram EXOs de MENCTM, e avaliaram seus efeitos terapêuticos através da cicatrização do coração.

Eles confirmaram a presença de CTMs através da análise de expressão de marcadores por citometria de fluxo confirmando seu perfil típico (CD90 e CD105 com 99% de expressão e CD146 com 86% de expressão) sem contaminação por células hematopoiéticas ou endoteliais (CD34 e CD31 abaixo de 3%) (Fig. 6). Também apresentaram a diferenciação por indução das MENCTM a partir de células na terceira passagem (Fig. 7a) em células osteoblásticas (Fig. 7b) e células adipocitárias (Fig. 7c) em meio osteogênicos e adipogênicos corados com vermelho de alizarina e óleo vermelho, confirmando sua capacidade multipotente.

A concentração de exossomos de MENCTM isolados foi determinada por um ensaio de Bradford resultando em uma concentração de 100 µg/ml. Os autores também realizaram uma etapa adicional de caracterização com o uso de *western blot* usando anticorpos específicos contra marcadores exossomais (CD9, CD63

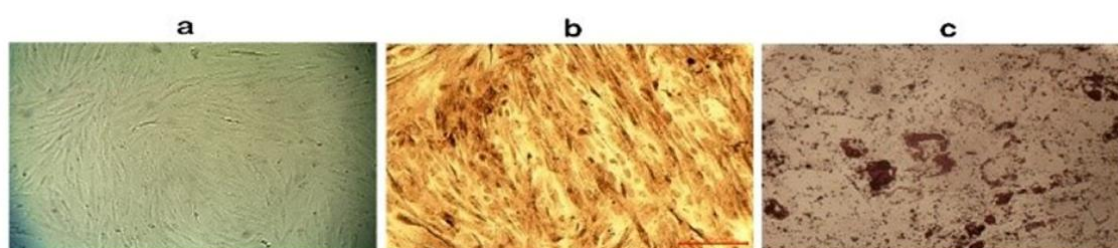
e CD81). Esses resultados confirmam a identificação e a pureza dos EXOs-MENCTM isolados

Figura 6 – Análise citométrica de fluxo de MENCTM isolados.



Análise por citometria de fluxo de MENCTM isoladas para marcadores de células-tronco mesenquimais (CD90, CD105 e CD146), marcador hematopoiético (CD34) e marcador endotelial (CD31). As células isoladas são positivas para CD90, CD105 e CD146 e negativas para CD31 e CD34. Fonte: SEPEHRI et al, 2025

Figura 7 – Diferenciação por indução das MENCTM.



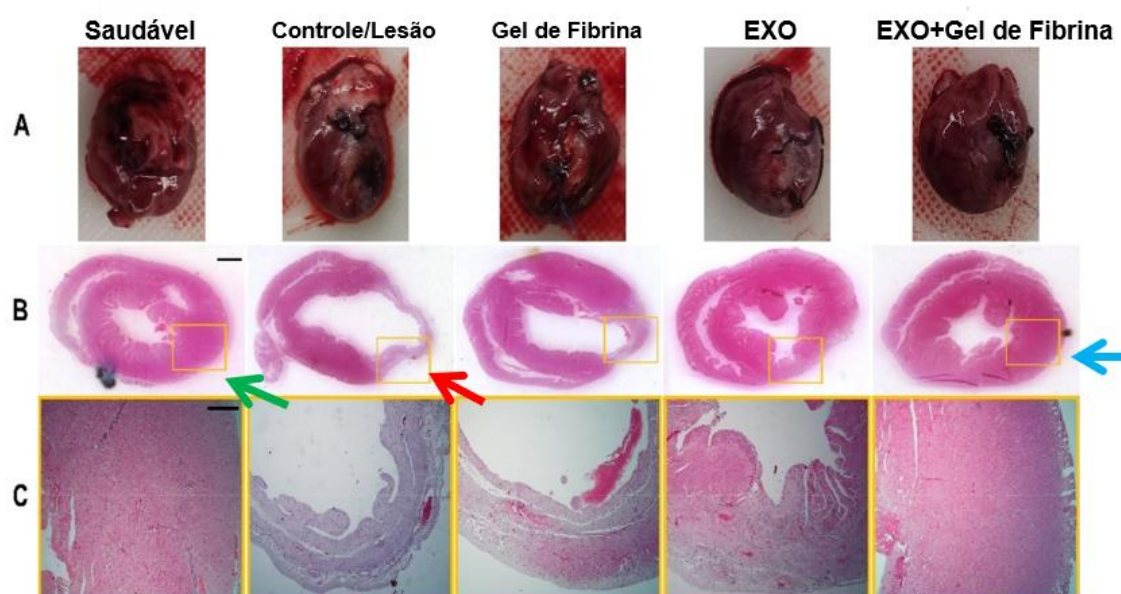
Fotomicrografia de contraste de fase de MENCTM cultivadas na terceira passagem (a) e células diferenciadas após 21 dias de indução em células osteoblastas (b) e adipócitos (c) (barra de escala é de 50 μ m). Fonte: SEPEHRI et al, 2025

Sepehri e colaboradores (2025) demonstram que esses exossomos facilitam a entrega de cargas endógenas ao tecido cardíaco, estimulando a proliferação de cardiomiócitos e a angiogênese. Porém, devido ao fluxo sanguíneo intenso, a retenção do miocárdio mínima é de 3h. Isso representa um desafio devido à meia-vida curta dos exossomos e a rápida ação do sistema imunológico. Para aumentar a durabilidade, retenção e eficácia dos exossomos,

foi utilizado o gel de fibrina para encapsulá-los, um material hidrossolúvel e biocompatível, assim melhorando sua estabilidade e prolongando sua meia-vida.

Os ratos foram divididos aleatoriamente em 5 grupos (5 indivíduos em cada); grupo Saudável, grupo Controle (com lesão e sem tratamento), grupo Gel Fibrina (com lesão e apenas com o gel de fibrina), grupo EXO (com lesão e tratamento com exossomas) e grupo EXO+Gel Fibrina (com lesão com exossomas encapsulados) totalizando 25 amostras histológicas, com 3 cortes histológicos para cada amostra. No dia 30 após a injeção de EXOs-MENCTMs, os cortes histológicos foram avaliados e pontuados. Os principais parâmetros observados foram o tamanho da área infartada (extensão da fibrose), a espessura da parede do ventrículo esquerdo e o percentual de tecido cardíaco viável dentro da zona de risco. A coloração com hematoxilina-eosina (H&E) revelou que os *scores* histológicos dos grupos tratados foram significativamente superiores ao grupo controle (Fig. 8, seta vermelha em comparação a seta azul). Ademais, os EXOs-MENCTMs encapsulados em gel de fibrina reduziram o tamanho da cicatriz em relação ao grupo tratado apenas com gel e aumentaram a área de miocárdio viável (Fig. 8, seta azul) (SEREHRI et al, 2025).

Figura 8 – Avaliação do miocárdio infartado.

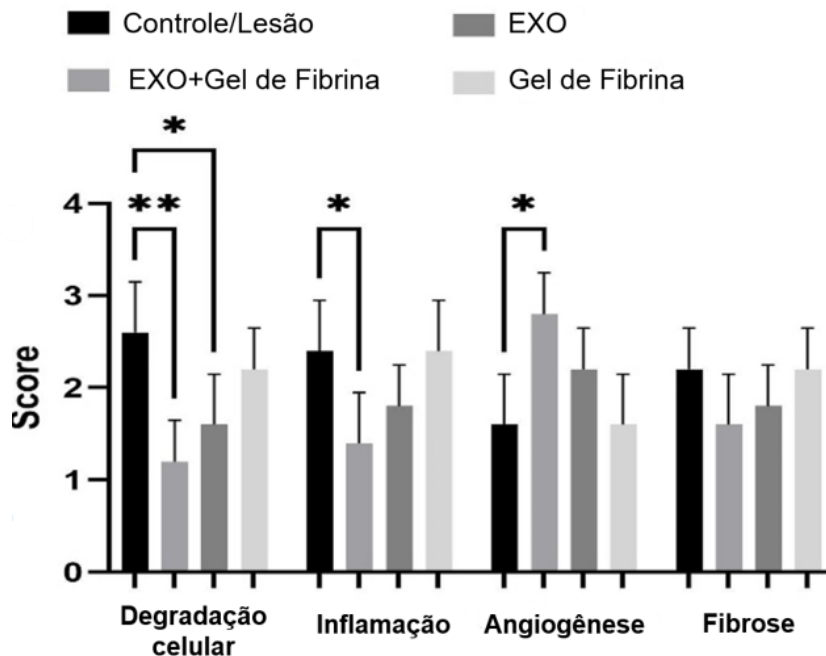


Avaliação da remodelação cardíaca no miocárdio infartado utilizando colorações de H&E de diferentes grupos (a) na barra de escala de 1 mm (b) na barra de escala é de 100 µm (c). A espessura da parede no tratamento de ratos com EXOs-MENCTMs encapsulados em gel de fibrina reduz o tamanho da cicatriz e aumenta a viabilidade do miocárdio, analisado por parâmetros morfométricos, incluindo tamanho do infarto, espessura da parede do infarto e a

porcentagem de miocárdio viável na área de risco, foram determinados pelo software ImageJ.
Fonte: Adaptado de SEPEHRI et al, 2025.

Para investigar dos efeitos terapêuticos das EXOs-MENCTM+Gel, os parâmetros de função cardíaca foram avaliados em 24 h e 30 dias após o IM (Fig. 9), revelando redução na degradação celular, inflamação e aumento da angiogênese, comparado aos animais Controle. Os autores também avaliaram a angiogênese na região periférica do tecido, através da expressão do marcador CD31. Dentre os grupos, os ratos tratados com EXOs-MENCTM+Gel revelaram maior expressão de CD31. Esses dados sugerem que o tratamento promoveu angiogênese, melhorando o fluxo sanguíneo da região lesionada e promovendo a proliferação de cardiomiócitos que dão suporte à angiogênese, contribuindo para o reparo e recuperação tecidual. Em geral, ressaltam um potencial promissor na terapia com exossomos, mesmo que a regeneração completa do miocárdio permaneça um desafio a ser superado. (Fig. 9) (SEPEHRI et al, 2025).

Figura 9 – Gráfico de score dos parâmetros de função cardíaca.



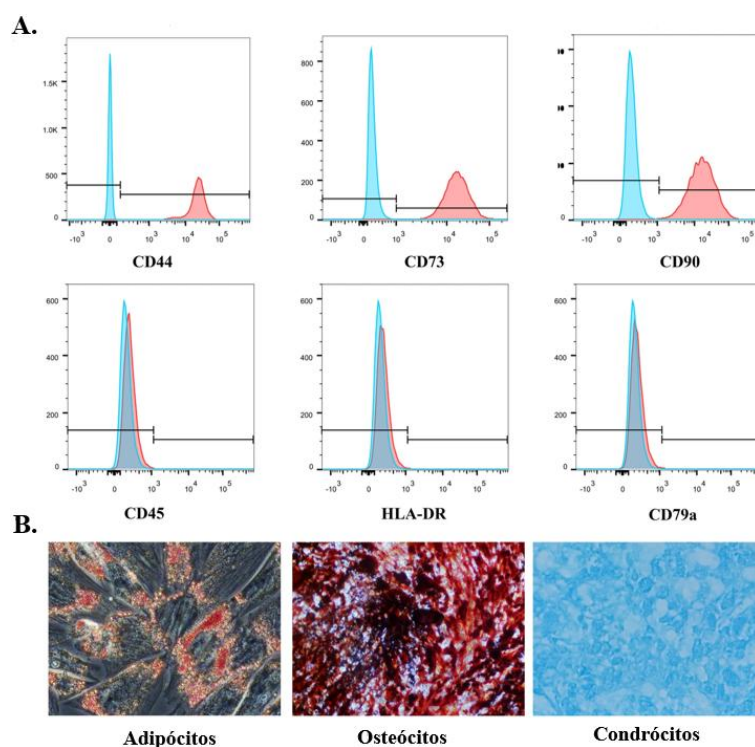
Proporção de degradação celular, inflamação e fibrose no grupo tratado com EXOs-MENCTMS+GEL encapsulados em comparação com os outros grupos diminuiu. Fonte: Adaptado de Sepehri et al, 2025

4.2. Regeneração Após Lesão por Isquemia Renal

Já o segundo artigo realizado por Shao e colaboradores (2025) tem como investigação a regulação da sinalização purinérgica para a regeneração de lesão de isquemia e reperfusão renal (I/R), através da produção de CD73 a partir do uso de EXOs-MENCTM como moduladores para redução da inflamação e proteção do tecido renal (SHAO et al, 2025).

Os autores coletaram sangue menstrual humano de doadoras voluntárias saudáveis entre 20 e 30 anos, utilizando um copo menstrual estéril. As células mononucleares foram separadas usando um protocolo de centrifugação de densidade com Ficoll, cultivadas em meio DMEM/F12. O estudo de Shao e colaboradores (2025) como o de Sepehri e colaboradores (2025), também apresentaram a confirmação por citometria de fluxo de marcadores típicos de CTMs (Fig. 10b) e o potencial de diferenciação em adipócitos, osteócitos e condrócitos (Fig. 10c). Para obtenção de EXOs-MENCTM que não continham CD73, o gene *NT5E* (traduzido em CD73) foi excluído nas células cultivadas usando a tecnologia CRISPR-Cas9. A deleção foi confirmada com sucesso pelo citometria de fluxo CD73.

Figura 10 – Citometria de fluxo para detectar marcadores superfície típicos de CTMs

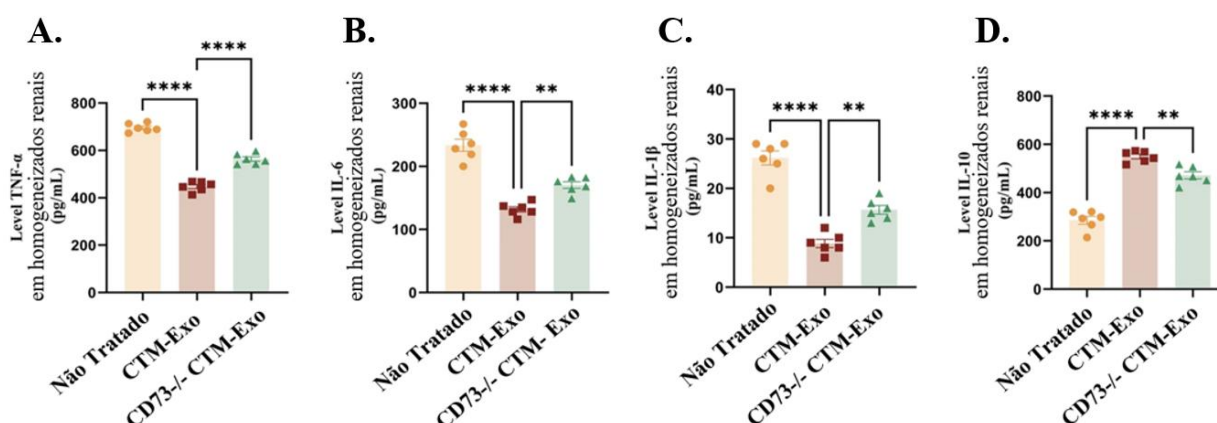


Citometria de fluxo detectou negativo para CD45, CD79a e HLA-DR e positivos CD44, CD73 e CD90 nas superfícies celulares, atendendo aos critérios mínimos para identificação de CTMs

estabelecidos pela ISCT (a). O potencial de diferenciação adipocítica, osteoblástica, e condrocítica das MENCTM (b). Fonte: Adaptado de SHAO et al, 2025

Para analisar os efeitos regenerativos *in vivo*, utilizaram 45 camundongos machos (8 a 10 semanas), que foram submetidos a lesão renal por obstrução ureteral unilateral. Os camundongos foram divididos em grupos: tratados com EXOs-MENCTMs, tratados com EXOs-MENCTM CD73^{-/-} em nocaute e sem tratamento. Os autores avaliaram os efeitos do tratamento estudando a função renal por meio dos níveis de creatinina sérica e ureia, a histologia renal, o perfil inflamatório por ensaios de ELISA (Fig. 11) e a expressão de proteínas da via MAPK.

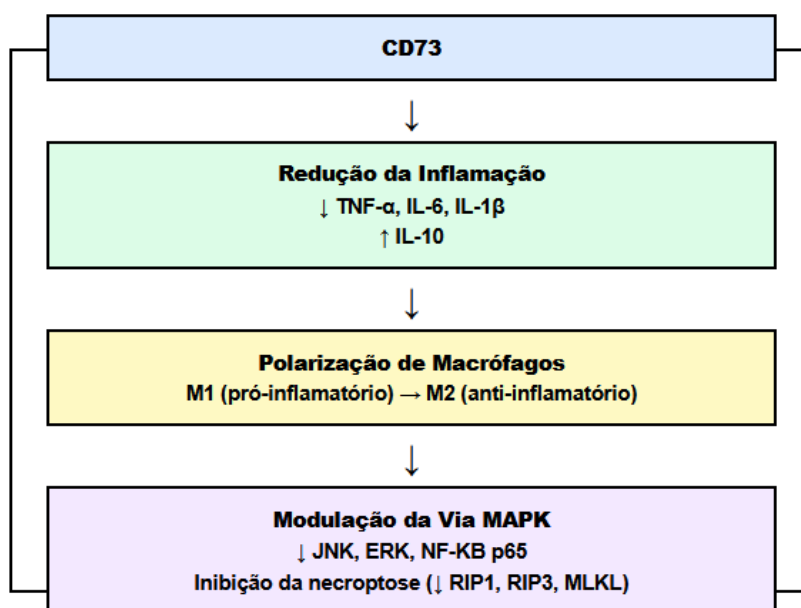
Figura 11 – Os resultados do ELISA de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL10 de homogêneos renais.



Resultados do ELISA para TNF- α (a), IL-6 (b), IL-1 β (c) e IL-10 (d) em homogêneos renais, esses dados sugeriram que a expressão do CD73 no CTM-Exo contribuiu para regular a resposta local das citocinas na lesão renal. Fonte: Adaptado de SHAO et al, 2025.

Notoriamente, nesse estudo os pesquisadores identificaram pela primeira vez a expressão de CD73 em EXO-MENCTM. Além disso, demonstraram que a presença de CD73 nesses exossomos é essencial para promover a melhora da função renal observada, além da redução de citocinas pró-inflamatórias (Fig. 11a-c) e aumento de citocinas anti-inflamatórias (Fig. 11d), bem como a polarização de macrófagos para o fenótipo anti-inflamatório (M2) e modulação da via MAPK. O tratamento com EXOs-MENCTM CD73^{-/-} reverteu parcial ou inteiramente esses efeitos, apoiando assim o papel do CD73 como um regulador chave (Fig. 12) (SHAO et al, 2025).

Figura 12 – Síntese do mecanismo de ação do CD73.



CD73 se demonstra essencial para melhora da função renal com a redução da inflamação através da modulação de citocinas, polarização de macrófagos M2 e a modulação da via MAPK. Fonte: Autora, 2025.

4.3. Proteção a Integridade da Barreira Epitelial Alveolar

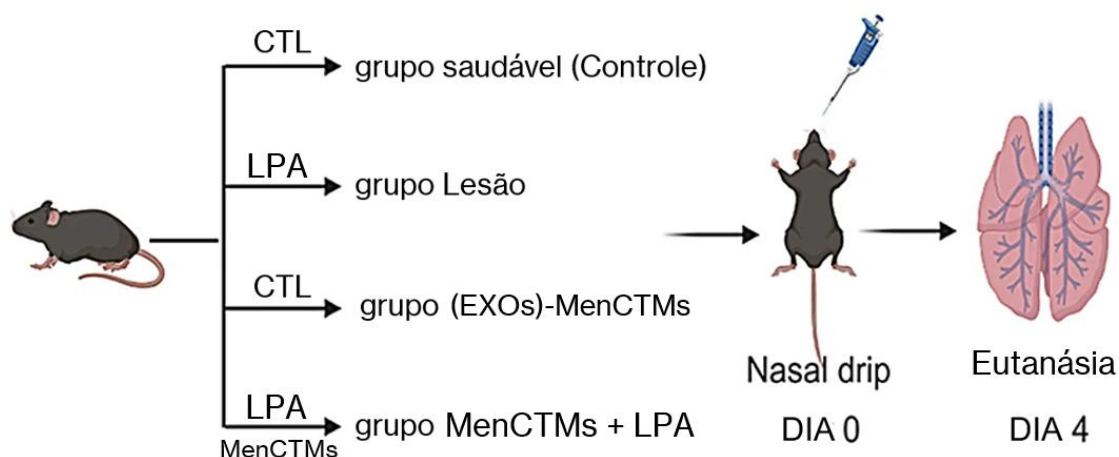
Ruan e colaboradores exploram a contribuição da necroptose para a barreira alveolar na LPA (lesão pulmonar aguda) e a capacidade das MENCTMs e suas vesículas extracelulares de modularem as funções da barreira alveolar (RUAN et al, 2025).

Por meio de MENCTM obtidos de indivíduos saudáveis do sexo feminino (com idade entre 25 e 35 anos), realizaram o isolamento dos exossomos através de ultracentrifugação, que foram então caracterizados por citometria de fluxo de nanopartículas.

Um total de 40 camundongos (6-8 semanas) foram divididos em 4 grupos: grupo Saudável (controle), grupo Lesão (controle), grupo MENCTM e grupo Lesão + MENCTM (Fig. 13). Por meio de análise histológica, os autores observaram maior integridade das paredes alveolares, bem como redução da inflamação no grupo Lesão+MENCTM em comparação ao grupo Lesão, que apresentou grandes danos morfológicos, hemorragia, espessamento das paredes alveolares e infiltração de células inflamatórias (Fig. 14). A expressão de fatores inflamatórios (IL-6, IL-1, TNF-α, IFN-γ, CXCL1 e iNOS) foi

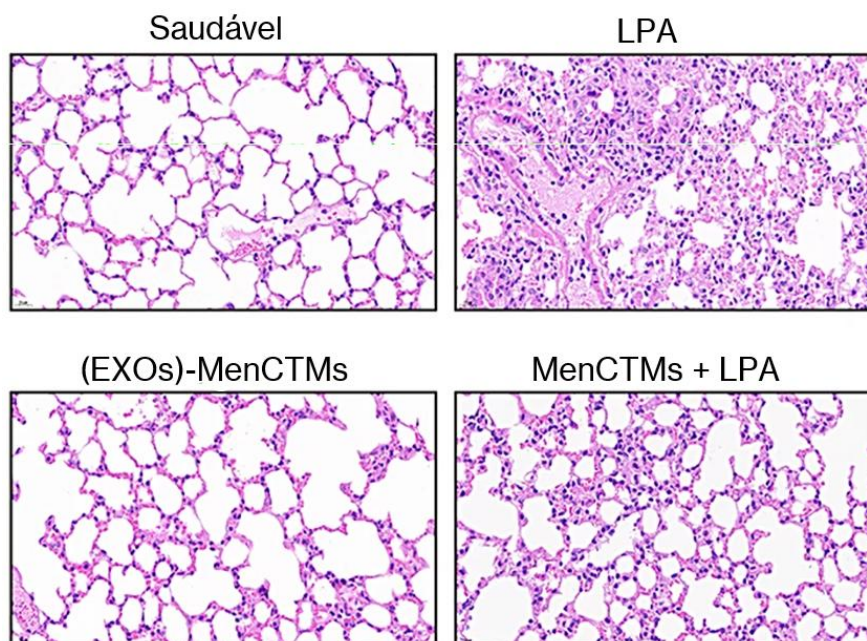
notavelmente atenuada pelo tratamento de MENCTM, além do aumento de expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, indicando os efeitos positivos do tratamento na inflamação e lesão pulmonar.

Figura 13 – Esquema do modelo estabelecido neste estudo.



Representação esquemática do modelo de camundongos estabelecida neste estudo com os 4 grupos estabelecidos, controle saudável, lesão (LPA), controle (VEs)-MENCTMs e LPA+MENCTMS. Fonte: Adaptado de RUAN et al, 2025

Figura 14 – Imagens histológicas dos pulmões

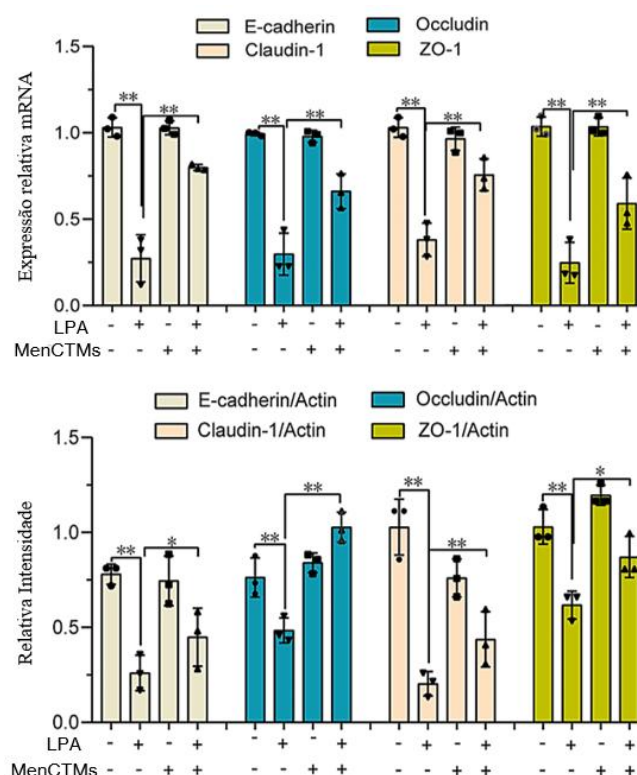


Imagens de pulmões coradas com H&E mostrou melhorias histológicas marcantes na lesão inflamatória pulmonar desencadeada por LPA após a administração de VEs-MENCTMs, como evidenciado pelo alívio da congestão e espessamento alveolar, septos alveolares e edema.

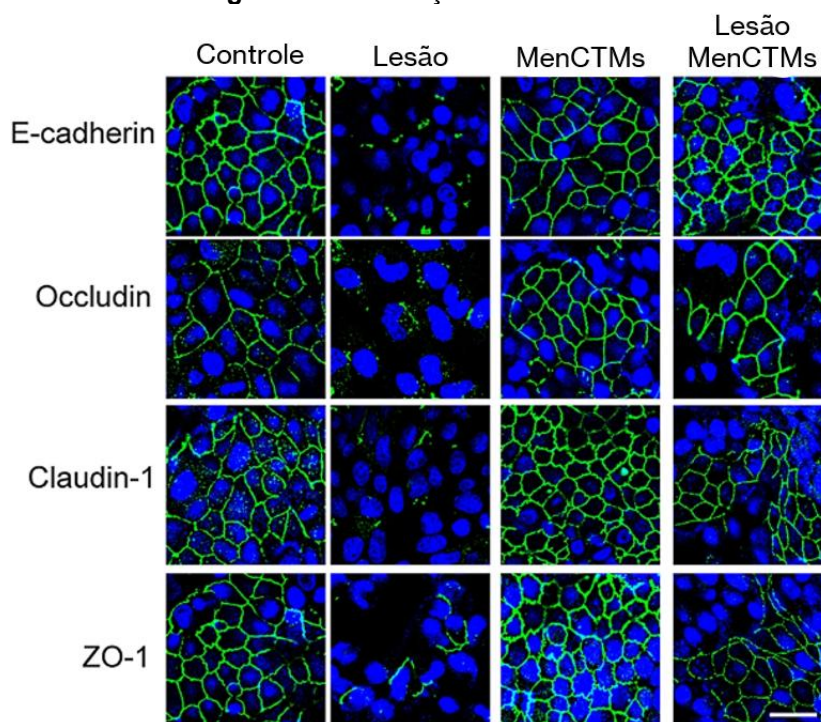
Fonte: Adaptado de RUAN et al, 2025

Um dos principais pontos investigados no estudo, foi a restauração de proteínas de junções oclusivas, pois são de extrema importância para o funcionamento, manutenção e homeostase da barreira alveolar, impedindo que solutos e água transitem livremente pelos espaços intercelulares, epitelial ou endotelial. A expressão anormal dessas proteínas de junção oclusiva e consequente destruição estrutural de tecidos são o pivô de várias doenças pulmonares (RUAN et al, 2025). Os níveis de RNAm das proteínas de junção oclusiva (E-caderina, Oclusina, Claudin-1 e ZO-1) nos camundongos foram restaurados no grupo Lesão+MENCTMs (Fig. 15). Esses dados são reforçados através da coloração por imunofluorescência dessas proteínas no tecido pulmonar dos camundongos Lesão+MENCTMs comparação ao grupo Lesão, que por sua vez apresentaram uma diminuição significativa na intensidade (Fig. 16). Esses resultados indicam a capacidade das MENCTM de restauração da função da barreira epitelial alveolar (RUAN et al, 2025).

Figura 15 – Gráficos de proteínas de junção oclusivas



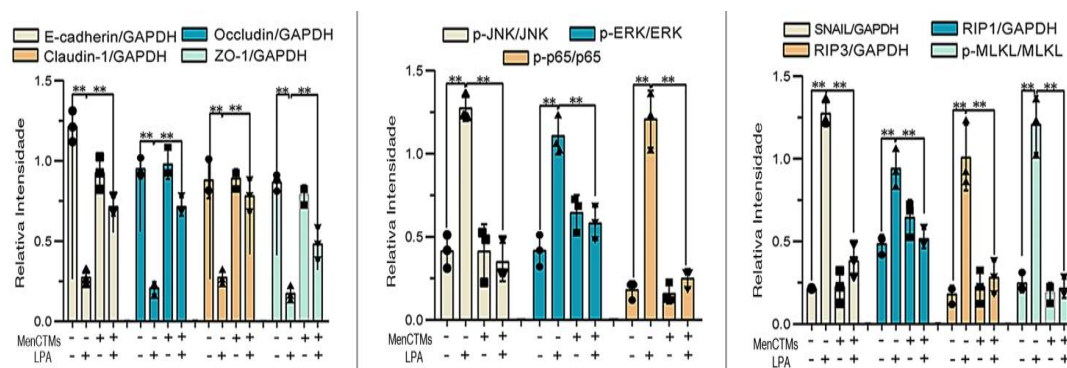
A expressão relativa de mRNA de proteínas dos genes de junção oclusiva tratadas com MENCTM na presença de LPA detectada via qRT-PCR, indicando que as MENCTMs aumentaram a expressão de proteínas de junção oclusiva em células epiteliais alveolares reguladas negativamente pelo LPA. Fonte: Adaptado de RUAN et al, 2025.

Figura 16 – Coloração de imunofluorescência.

A localização das proteínas de junção oclusiva (E-cadherin, Occludina, Claudin-1 e ZO-1) foi determinada por coloração de imunofluorescência. Barra de escala = 100 μ m. Fonte: Adaptado de RUAN et al, 2025

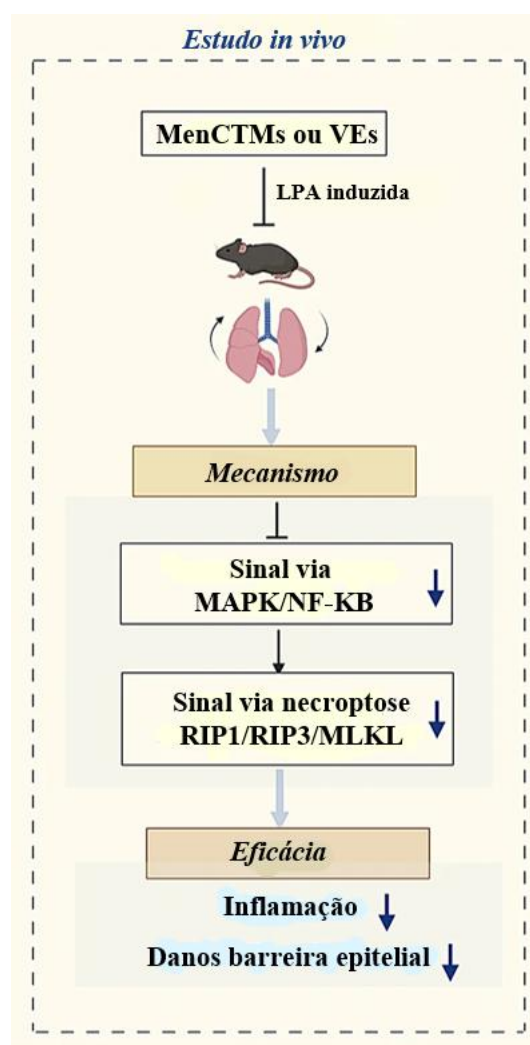
Os autores apontam que a via de sinalização MAPK, também citada do artigo anterior, participa ativamente na regulação da função da barreira da junção oclusiva. O tratamento com MENCTM resultou na inibição da fosforilação de proteínas auxiliaadoras da via MAPK (JNK, ERK e NF- κ B p65) e diminuiu a expressão de RIP1 e RIP3, bem como a fosforilação de MLKL da via de sinalização de necroptose (Fig. 17). Ruan e colaboradores destacam que evidências acumuladas apontam para a terapia com CTMs como eficaz, não por seu mecanismo de diferenciação, mas sim devido à sua ação parácrina, principalmente devido as vesículas extracelulares contendo exossomos e microvesículas. Assim, os pesquisadores testaram os efeitos dessas vesículas extracelulares derivadas de MENCTM (VEs-MENCTM) nos camundongos por 4 dias administrando-as pela via intratraqueal. Os resultados mostraram melhora histológica, alívio da congestão alveolar, espessamento tecidual e redução de edemas com a destruição da parede alveolar neutralizada. Além disso, observaram o mesmo perfil de expressão gênica em relação às MENCTMs (Fig. 18) (RUAN et al, 2025).

Figura 17 – Análise *western blot* dos níveis de expressão dos marcadores



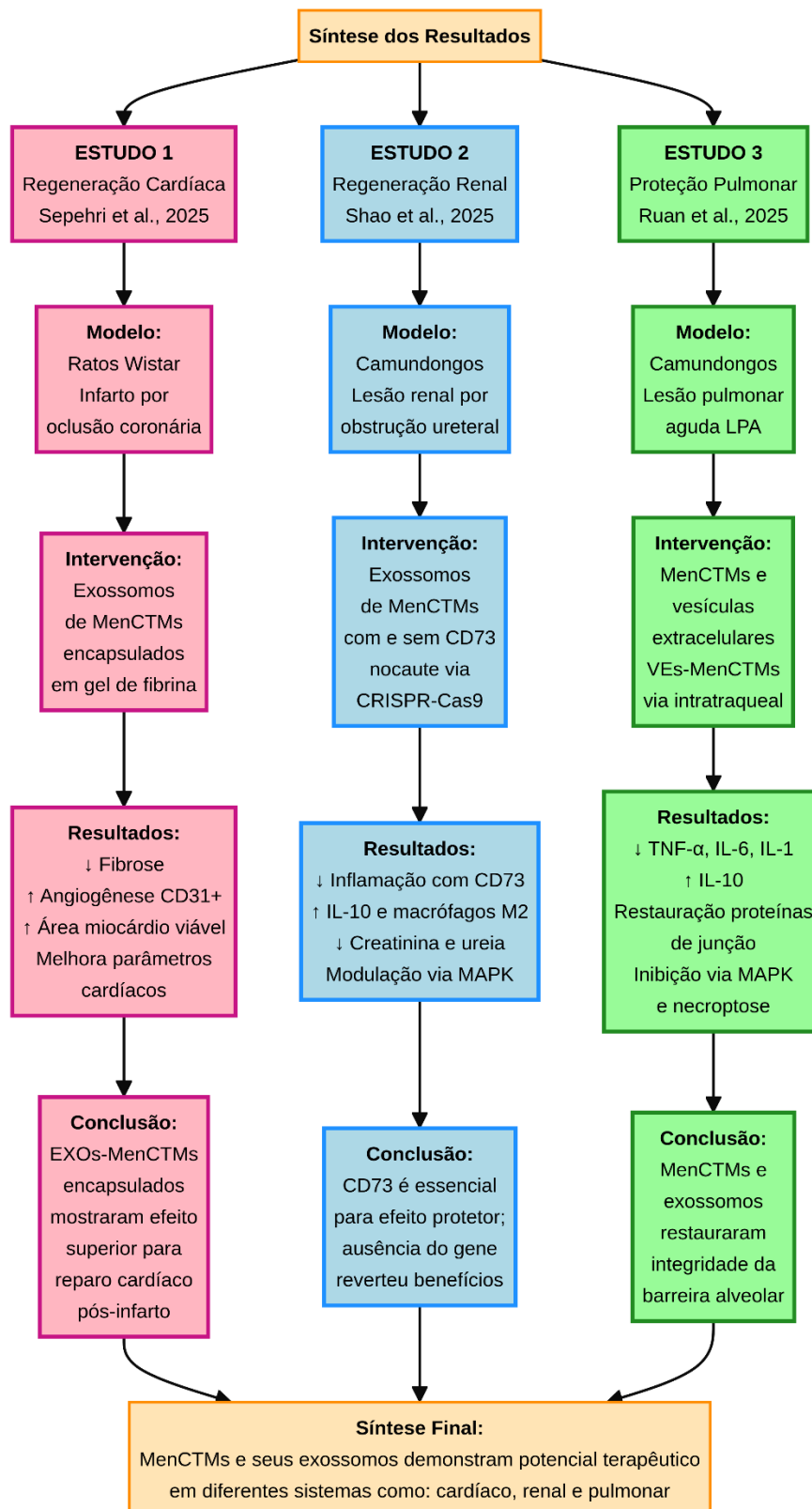
Análise de Western blot da fosforilação de JNK, ERK NF-KB p65, MLKL, RIP1, RIP3 e os marcadores de junção apertados E-cadherin, Occludin, Claudin-1 e ZO-1 no tecido pulmonar de camundongos tratados com LPA e MENCTMs. Fonte: RUAN et al, 2025.

Figura 18 – Síntese do mecanismo da modulação da via de sinalização das VEs.



Representação esquemático da eficácia e do mecanismo dos VEs-MENCTMs na inflamação pulmonar e danos à barreira epitelial. Fonte: Adaptado de RUAN et al, 2025

Figura 19 – Síntese dos resultados dos estudos pré-clínicos selecionados



O fluxograma compara os resultados de três estudos independentes sobre a aplicação de MENCTMs e seus exossomos na regeneração cardíaca (Sepehri et al., 2025), renal (Shao et al., 2025) e pulmonar (Ruan et al., 2025). Para cada estudo, são apresentados o modelo experimental, a intervenção, os principais desfechos e a conclusão. A síntese final destaca o amplo potencial protetor das MENCTMs. Fonte: Autora, 2025.

5. DISCUSSÃO

A terapia de células tronco é uma ciência emergente, reconhecida e desenvolvida nos últimos 30 anos pela capacidade de diferenciação de células mesodérmicas *in vitro*. Desde então, foram feitos avanços significativos abrangendo a melhor caracterização das células até o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como a terapia “livre de células” com uso de vesículas extracelulares (exossomos), impulsionando as pesquisas com o número de ensaios clínicos crescendo substancialmente nos últimos anos (PEGTEL e GOULD, 2019).

Atualmente, é evidente o desuso em pesquisas das células derivadas do fluxo menstrual em relação às outras fontes, visto que historicamente existe uma estigmatização sobre os estudos relacionados à saúde exclusiva feminina (MAYBIN e CRITCHLEY, 2015; MERONE et al, 2022; HULME et al., 2025). Para dimensionar a representatividade das MENCTM no cenário científico atual, foi realizada uma busca ilustrativa no PubMed utilizando termos chave como "células-tronco" combinados com suas fontes. Os resultados, obtidos em novembro de 2025, foram os seguintes: medula óssea (~89.000), células-tronco de pluripotência induzida (iPSCs, ~35.000), polpa dentária (~16.000), tecido adiposo (~19.000) e cordão umbilical (~12.000). Essas fontes de células tronco estabelecidas demonstram corpo de literatura substancial, pois são mais acessíveis em estudos de população mista (masculino e feminino) (LIU et al, 2017; WESTERGAARD et al, 2019). Em nítido contraste, a busca associada à menstruação ou endométrio retornou aproximadamente 2.000 registros, evidenciando uma disparidade significativa no volume de produção acadêmica.

A exploração de células oriundas da menstruação revela lacunas no conhecimento sobre como as características fisiológicas da doadora influenciam o produto celular. Não se sabe sobre efeitos da idade da doadora ou do *status* hormonal, como por exemplo a pré-menopausa, nas propriedades terapêuticas das MENCTM (KHOURY et al, 2014; LIU et al, 2017). Isso se conecta à fisiologia menstrual geral que, apesar de fornecer este recurso celular, ainda tem questões não resolvidas sobre seus mecanismos de reparo e regulação da perda sanguínea (MAYBIN e CRITCHLEY, 2015; CRITCHLEY et al, 2020; HULME et al., 2025).

Em contrapartida, os estudos com as MENCTM demonstram ser vantajosas em comparação às outras fontes por serem obtidas de forma não invasiva e periodicamente renovável. Além disso, apresentam alta capacidade proliferativa, potencial imunomodulador e de angiogênese (LIU et al, 2017; MENG et al, 2007).

À luz dos dados disponíveis, apresentados nesse trabalho (Sepehri et al, 2025; Shao et al, 2025; Ruan et al, 2025), resultados promissores foram revelados. Como os exossomos de MENCTM demonstram: no uso do marcador CD73 em modelos experimentais de isquemia renal inibindo a via de necroptose MAPK (SHAO et al, 2025), auxiliando na restauração da expressão de proteínas de junção oclusiva na reparação da barreira alveolar (RUAN et al, 2025), reparo e regeneração cardíaca após o infarto do miocárdio (SEPEHRI et al, 2025). Além de demonstrarem que a conversão de macrófagos pró-inflamatórios para macrófagos anti-inflamatórios se dá por meio da inibição da via de sinalização MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno). A ativação dessa via, promove a expressão de genes inflamatórios associados à perpetuação do perfil inflamatório de macrófagos (necroptose). Evidenciou-se que MENCTM e seus exossomas, capazes de inibir a via de MAPK (SHAO et al, 2025; RUAN et al, 2025).

Existem outros estudos na área que apresentaram resultados promissores, como a cicatrização de feridas diabéticas (DALIRFARDOUEI et al, 2019); melhor capacidade de diferenciação em células pancreáticas semelhantes a β em comparação a outras fontes (MO et al, 2021); melhora dos sintomas de diabetes tipo 1 (SUN et al, 2022); e neuroproteção e potencial de transdiferenciação em células semelhantes a glia, promovendo recuperação de lesões em nervos periféricos (LIU et al, 2018). Outros estudos também demonstram o uso de MENCTM como ferramenta de diagnóstico precoce de mulheres com endometriose (MASUDA et al, 2021; BOZORGMENHR et al, 2020), além de reprogramação celular com as MENCTM em oócitos (LOPEZ-CARABALLO et al, 2020; SHEIKHOLESLAMI et al, 2021).

Apesar de seu potencial, deve ser reconhecido a existência de várias limitações na medicina regenerativa das MENCTMs. Um grande limitante surge da necessidade de padronização de protocolos garantindo consistência e

qualidade no produto celular (VAICIULEVICIUTE et al, 2025; BOZORGMEHR et al, 2020). Um dos obstáculos é a significativa heterogeneidade das MENCTMs, que é influenciada por fatores como a idade da doadora, seu status hormonal e as condições de cultivo. Além disso, persistem controvérsias na definição de marcadores de identidade específicos para essas células, como os marcadores de pluripotência (AWANO-KIM et al, 2025; BOZORGMEHR et al, 2020; LIU et al, 2017), já que a maioria dos estudos utiliza marcadores padrões de medula óssea para sua caracterização, porém as MENCTMs apresentam mecanismos e propriedades que se diferem das células da medula óssea, sendo faltoso utilizar os critérios de medula óssea como padrão ouro para identificar as MENCTMs (SANCHEZ-MATA e GONZALEZ-MUÑOZ, 2021).

No âmbito da aplicação clínica e segurança, destaca-se a ausência de dados robustos sobre a segurança e eficácia a longo prazo dessas células após o transplante. Existem ainda desafios regulatórios, no escalonamento e na ética que precisam ser superados para a aprovação clínica (VAICIULEVICIUTE et al, 2025). Do ponto de vista técnico, o risco de contaminação por microrganismos da flora vaginal exige um protocolo rigoroso de suplementação antibiótica durante a cultura primária. É também necessário definir com clareza a dosagem ideal, a frequência e o momento mais adequados para a administração das células, de modo a otimizar o seu efeito terapêutico (AWANO-KIM et al, 2025).

6. CONCLUSÃO

Em suma, as células-tronco mesenquimais oriundas do fluxo menstrual se distinguem como uma fonte celular vantajosa no cenário da medicina regenerativa, apresentando atributos promissores em relação à proliferação, plasticidade imunomodulatória e potencial angiogênico em testes de lesões teciduais experimentais. Entretanto, o translado clínico das MENCTMs permanece condicionado à superação de desafios críticos, como: a heterogeneidade das MENCTMs, os efeitos a longo prazo e a otimização de protocolos clínicos.

É imprescindível aprofundar os estudos sobre a biologia feminina e incentivar pesquisas que possam preencher as lacunas no conhecimento básico e aplicado dessas células, além de protocolos padronizados visando à segurança e aplicação a longo prazo, em virtude da consolidação do potencial terapêutico das MENCTMs. Entretanto, uma vez consolidado, o uso dessas células pode tornar-se uma nova alternativa segura e eficaz para promover a proteção tecidual em pacientes isquêmicos ou cardiopatas.

REFERÊNCIAS

AWANO-KIM, S. *et al.* Novel therapeutic strategies for Asherman's syndrome: Endometrial regeneration using menstrual blood-derived stem cells. **Regenerative Therapy**, v. 29, p. 328–340, **2025**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2025.03.019>

BOZORGMEHR, M. *et al.* Endometrial and Menstrual Blood Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Biological Properties and Clinical Application. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, **2020**. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00497>

CAPLAN, I Arnold. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name!. **Stem Cells Translational Medicine**, v. 6, n. 6, p. 1445–1451, **2017**. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>

CHAN, R. W. S.; SCHWAB, K. E.; GARGETT, C. E. Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells1. **Biology of Reproduction**, v. 70, n. 6, p. 1738–1750, **2004**. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.024109>

CHEN, L. *et al.* Menstrual blood-derived stem cells: toward therapeutic mechanisms, novel strategies, and future perspectives in the treatment of diseases. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10 n. 406, **2019a**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1503-7>

CHEN, L.; QU, J.; XIANG, C. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 1-3, **2019b**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1503-7>

CORDEIRO, M.R.; CARVALHOS, C.A.; FIGUEIREDO-DIAS, M. The Emerging Role of Menstrual-Blood-Derived Stem Cells in Endometriosis. **Biomedicines**, v. 11, n. 1-39, **2023**. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010039>

CRITCHLEY, H. O. D. *et al.* Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. **Physiological reviews** v. 100, n. 3, p. 1149–1179, **2020**. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>

DALIRFARDOUEI, R. *et al.* Promising effects of exosomes isolated from menstrual blood-derived mesenchymal stem cell on wound-healing process in diabetic mouse model. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine** v. 13, n. 4, p. 555–568, **2019**. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2799>

DOMINICI, M. *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v. 8, n. 4, p. 315–317, **2006**. DOI: <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>

FERNANDES, César E.; POMPEI, Luciano de M. **Endocrinologia Feminina**. Barueri: Manole, **2016**. E-book. p.1–78. ISBN 9788520447192. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520447192/>.

FRIEDENSTEIN, A. J.; CHAILAKHJAN, R. K.; LALYKINA, K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. **Cell Proliferation**, v. 3, n. 4, p. 393–403, **1970**. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x>

HADE, M. D.; SUIRE, C. N.; SUO, Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. **Cells**, v. 10, n. 8, p. 1959, **2021**. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10081959>

HULME, R. *et al.* Breaking the Cycle: Why Women of Reproductive Age Belong in All Areas of Health Research. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 132, n. 13, p. 1935–1938, **2025**. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18255>

KHOURY, M. *et al.* The Promising Potential of Menstrual Stem Cells for Antenatal Diagnosis and Cell Therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 5, **2014**. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00205>

KRYLOVA, S. V.; FENG, D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1337, **2023**. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>

LIU, Y. *et al.* Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 22, n. 3, p. 1627–1639, **2017**. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13437>

LIU, Y. *et al.* N-Cadherin Upregulation Promotes the Neurogenic Differentiation of Menstrual Blood-Derived Endometrial Stem Cells. **Stem Cells International**, p. 1–10, **2018**. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3250379>

LOPEZ-CARABALLO, L. *et al.* Analysis of Menstrual Blood Stromal Cells Reveals SOX15 Triggers Oocyte-Based Human Cell Reprogramming. **iScience**, vol. 23, n. 8: 101376, **2020**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101376>

MARGIANA, R. *et al.* Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 13, n. 1, **2022**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03054-0>

MASUDA, H. *et al.* Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 43, n.1, p.3-13, **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.04.008>

MAYBIN, Jacqueline. A.; CRITCHLEY, Hilary. O. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. **Human reproduction update**, 21(6), 748–761, **2015**. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>

MENG, X. *et al.* Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population. **Journal of Translational Medicine**, v. 5, n. 57, **2007**. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-57>

MERONE, L. *et al.* Sex Inequalities in Medical Research: A Systematic Scoping Review of the Literature. **Women's Health Reports**, v. 3, p. 49-59, **2022**. DOI: <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0083>

MO, Y. *et al.* Comparative study of three types of mesenchymal stem cell to differentiate into pancreatic β -like cells *in vitro*. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, no. 3-936, **2021**. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10368>

OWEN, M.; FRIEDENSTEIN, A. J. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. **Ciba Foundation Symposium**, v. 136, p. 42–60, **1988**. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470513637.ch4>

PEGTEL, D. Michiel; GOULD, Stephen J. Exosomes. **Annual Review of Biochemistry**, v. 88, p. 487-514, **2019**. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>

PITTENGER, M.F. *et al.* Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. **npj Regenerative Medicine** v. 4, n. 22, **2019**. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>

PRIANISHNIKOV, V. A. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium. **Contraception**, v. 18, n. 3, p. 213–223, **1978**. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(78\)80015-8](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(78)80015-8)

RUAN, T. *et al.* Mesenchymal stem cells protect the integrity of the alveolar epithelial barrier through extracellular vesicles by inhibiting MAPK-mediated necroptosis. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 16, n. 1, **2025**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04388-1>

SANCHEZ-MATA, Alicia.; GONZALEZ-MUÑOZ, Elena. Understanding menstrual blood-derived stromal/stem cells: Definition and properties. Are we rushing into their therapeutic applications? **iScience** vl. 24, n. 12, p. 103501–103501, **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103501>

SASSO, G. R. DA S. *et al.* Células-tronco oriundas do fluxo menstrual: possíveis aplicações. **Reprodução & Climatério**, v. 32, n. 1, p. 39–42, **2017**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recli.2016.05.003>

SEPEHRI, M. *et al.* Therapeutic potential of exosomes derived from human endometrial mesenchymal stem cells for heart tissue regeneration after myocardial infarction. **Regenerative Therapy**. v. 28, p. 451-461, **2025**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2025.01.007>

SHAO, B. *et al.* Exosomes derived from a mesenchymal-like endometrial regenerative cells ameliorate renal ischemia reperfusion injury through delivery of CD73. **Stem Cell Research & Therapy** v. 16, n. 148, **2025**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04275-9>

SHEIKHOLESLAMI, A. *et al.* Evaluating differentiation potential of the human menstrual blood-derived stem cells from infertile women into oocyte-like cells. **Reproductive Biology**. v. 21, n.1, **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.100477>

SUN, Y.-L. *et al.* Therapeutic effects of menstrual blood-derived endometrial stem cells on mouse models of streptozotocin-induced type 1 diabetes. **World Journal of Stem Cells**, v. 14, n. 1, p. 104–116, **2022**. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i1.104>

THIYAGARAJAN, D. K.; BASIT, H.; JEANMONOD, R. **Physiology, menstrual cycle**. StatPearls [Internet], Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>.

WANG, K. *et al.* Enhanced Cardioprotection by Human Endometrium Mesenchymal Stem Cells Driven by Exosomal MicroRNA-21. **STEM CELLS Translational Medicine**, v. 6, n. 1, p. 209–222, **2016**. DOI: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0386>

WESTERGAARD, D. et al. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1–14, **2019**. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08475-9>

ZHOU, C. et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 14, n. 1, **2023**. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03345-0>