

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO FORMALDEÍDO: IMPACTOS INDIRETOS NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

EFFECTS OF FORMALDEHYDE EXPOSURE: INDIRECT IMPACTS ON CARDIOVASCULAR HEALTH

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AL FORMALDEHÍDO: IMPACTOS INDIRECTOS EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

 <https://doi.org/10.56238/arev8n3-136>

Data de submissão: 27/02/2026

Data de publicação: 27/03/2026

Maria Eduarda Cardozo Coelho

Graduada em Biomedicina

Instituição: Faculdade Multivix Cariacica

E-mail: maria.ecoelho@aluno.edu.es.gov.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-8878-2740>

Mateus José Defante

Graduado em Biomedicina

Instituição: Faculdade Multivix Cariacica

E-mail: mateusdefante15@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-0828-2038>

Ariely Lirio de Sousa Lacerda

Mestranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Faculdade Multivix Cariacica

E-mail: arielylirio@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-1058-8309>

Vagner Rocha Simonin de Souza

Doutor em Ciências

Instituição: Faculdade Multivix Vila Velha

E-mail: vagner.souza@multivix.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0012-0833>

Cristiane Lyrio da Silva

Doutora em Biotecnologia Vegetal

Instituição: Faculdade Multivix Cariacica

E-mail: cristianesilva16@professor.multivix.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7394-4406>

RESUMO

O formaldeído (AF) é um composto amplamente utilizado em processos industriais e presente em diversos ambientes domésticos, sendo reconhecido como um poluente atmosférico de relevância toxicológica. Sua exposição tem sido associada a múltiplos efeitos adversos à saúde, entre eles alterações cardiovasculares. Este trabalho tem como objetivo reunir e analisar as evidências científicas sobre os efeitos do formaldeído no sistema cardiovascular, destacando os principais

mecanismos relacionados ao estresse oxidativo e à inflamação sistêmica. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática rápida nas bases PubMed, SciELO e EMBASE, utilizando descritores relacionados à exposição ao formaldeído e desfechos cardiovasculares em modelos animais, considerando publicações entre 2020 e 2024. Os estudos incluídos demonstraram que o formaldeído induz disfunção endotelial por meio da ativação do eixo ACE/AT1R, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6. Esses processos desencadeiam alterações hemodinâmicas e estruturais que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão, aterosclerose e distúrbios elétricos cardíacos. Conclui-se que a exposição crônica ao formaldeído configura um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, reforçando a necessidade de medidas preventivas e estratégias de controle ambiental.

Palavras-chave: Metanal. Hipertensão. Estresse Oxidativo. Inflamação. Rigidez Vascular.

ABSTRACT

Formaldehyde (FA) is a compound widely used in industrial processes and present in various domestic environments, being recognized as an atmospheric pollutant of toxicological relevance. Its exposure has been associated with multiple adverse health effects, including cardiovascular alterations. This study aims to compile and analyze scientific evidence regarding the effects of formaldehyde on the cardiovascular system, highlighting the main mechanisms related to oxidative stress and systemic inflammation. To this end, a rapid systematic review was conducted in the PubMed, SciELO, and EMBASE databases, using descriptors related to formaldehyde exposure and cardiovascular outcomes in animal models, considering publications from 2020 to 2024. The included studies demonstrated that formaldehyde induces endothelial dysfunction through activation of the ACE/AT1R axis, reduction in nitric oxide bioavailability, and increased release of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6. These processes trigger hemodynamic and structural alterations that contribute to the development of hypertension, atherosclerosis, and cardiac electrical disturbances. It is concluded that chronic exposure to formaldehyde constitutes an important risk factor for cardiovascular diseases, reinforcing the need for preventive measures and environmental control strategies.

Keywords: Methanal. Hypertension. Oxidative Stress. Inflammation. Vascular Stiffness.

RESUMEN

El formaldehído (FA) es un compuesto ampliamente utilizado en procesos industriales y presente en diversos ambientes domésticos, siendo reconocido como un contaminante atmosférico de relevancia toxicológica. Su exposición se ha asociado con múltiples efectos adversos para la salud, entre ellos alteraciones cardiovasculares. Este estudio tiene como objetivo reunir y analizar la evidencia científica sobre los efectos del formaldehído en el sistema cardiovascular, destacando los principales mecanismos relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación sistémica. Para ello, se realizó una revisión sistemática rápida en las bases de datos PubMed, SciELO y EMBASE, utilizando descriptores relacionados con la exposición al formaldehído y desenlaces cardiovasculares en modelos animales, considerando publicaciones entre 2020 y 2024. Los estudios incluidos demostraron que el formaldehído induce disfunción endotelial mediante la activación del eje ACE/AT1R, la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y el aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6. Estos procesos desencadenan alteraciones hemodinámicas y estructurales que contribuyen al desarrollo de hipertensión, aterosclerosis y trastornos eléctricos cardíacos. Se concluye que la exposición crónica al formaldehído constituye un

importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, reforzando la necesidad de medidas preventivas y estrategias de control ambiental.

Palabras clave: Metanal. Hipertensión. Estrés Oxidativo. Inflamación. Rigidez Vascular.

1 INTRODUÇÃO

O formaldeído (FA) é um composto químico orgânico e volátil pertencente à família dos aldeídos, representado pela fórmula molecular CH_2O . Em temperatura ambiente, apresenta-se incolor, possui odor pungente, elevada solubilidade em água e alta reatividade, sobretudo em interação com radicais hidroxila (ALVES; ACIOLE, 2012; CARMO; PRADO, 1999).

Ele encontra-se amplamente presente em ambientes industriais, domésticos e ocupacionais, despertando crescente interesse da comunidade científica em virtude de seus efeitos adversos à saúde humana, especialmente em razão de seu potencial indutor de processos inflamatórios (ZHANG et al., 2021; SHAHIN et al., 2023). Sua ocorrência está associada, entre outros fatores, à combustão incompleta de hidrocarbonetos, como a proveniente da fumaça do cigarro, de combustíveis fósseis e do gás natural (CARMO; PRADO, 1999).

A relevância do FA estende-se ao sistema cardiovascular (Wang et al., 2023). Seus impactos não se limitam a efeitos diretos, como irritação de mucosas ou potencial carcinogênico, incluem também alterações indiretas capazes de comprometer a funcionalidade de sistemas vitais (Nogueira et al., 2021).

Desta maneira, a saúde cardiovascular em particular, emerge como um campo de investigação promissor, uma vez que fatores ambientais têm sido associados ao aumento da incidência de doenças como hipertensão, aterosclerose e arritmias. Embora já existam evidências sobre a ação do formaldeído em processos inflamatórios e oxidativos, ainda é insuficiente a compreensão de como esses mecanismos se relacionam ao desenvolvimento de disfunções cardiovasculares (Zhang et al., 2022).

Tal associação torna-se evidente ao considerar o estudo de coorte conduzido na China, entre os anos de 2007 e 2018, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com a participação de 8.217 indivíduos. A investigação identificou a relação entre a exposição prolongada ao formaldeído e o desenvolvimento de hipertensão arterial e angina pectoris, sobretudo em homens, fumantes e residentes de áreas rurais (XU et al., 2024).

A exposição ao formaldeído se associa a alterações inflamatórias sistêmicas que comprometem a função endotelial. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6, intensifica o dano vascular, promovendo a formação de placas ateroscleróticas e aumentando a rigidez arterial (Pereira et al., 2022).

Assim, as disfunções cardiovasculares surgem por meio da ativação do eixo ACE/AT1R, que promove vasoconstrição e elevação da pressão arterial. A ativação ocorre em resposta ao estresse oxidativo gerado pelo formaldeído, que compromete a função endotelial e amplifica a liberação de

mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-6. A interação entre esses processos resulta em alterações hemodinâmicas que, ao longo do tempo, contribuem para a progressão de hipertensão e aterosclerose (Wang et al., 2023).

Dessa forma, por meio da revisão da literatura disponível, o presente trabalho tem como objetivo reunir as evidências dos efeitos cardiovasculares relacionados à exposição ao formaldeído, e aprofundar a análise dos principais mecanismos que os sustentam. Para isso, serão explorados o estresse oxidativo e os processos inflamatórios sistêmicos que contribuem para as disfunções cardiovasculares. Desta maneira, buscamos elucidar os mecanismos patofisiológicos subjacentes à exposição ao formaldeído em modelos animais, com ênfase nas suas implicações a longo prazo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. FORMALDEÍDO

O formaldeído, também denominado metanal, oxometano, oximetileno, óxido de metileno, metaldeído, metil-aldeído, aldeído fórmico ou fórmol, é um composto químico pertencente à função orgânica dos aldeídos (ANDRADE, 2023). Descoberto em 1867 pelo químico alemão August Wilhelm von Hofmann, o formaldeído apresenta ampla aplicabilidade industrial, sendo utilizado na fabricação de desinfetantes, embalagens, fertilizantes e materiais de construção, entre outros. Na área da saúde, integra a formulação de conservantes, medicamentos, cosméticos, solventes e antissépticos (ANDRADE, 2023; INCA, 2022).

Apresenta odor forte e irritante, sendo um composto volátil em condições ambientais de temperatura e pressão. É um gás incolor, altamente solúvel em água, que se liquefaz a temperaturas inferiores a -20 °C, mantendo-se também incolor em sua forma líquida. Caracteriza-se por sua inflamabilidade e elevada reatividade química, facilmente sofrendo polimerização (MELLO; OTERO, 2021).

Quando dissolvido em soluções aquosas, encontra-se predominantemente na forma hidratada, originando o metilenoglicol, o polioximetileno e os hemiformais por meio de reações de polimerização. À medida que sua concentração no meio se eleva, a solução torna-se progressivamente mais turva, culminando em um processo de precipitação resultante da autoassociação com moléculas de água, o que leva à formação de diferentes estruturas moleculares (SILVA, 2020).

Industrialmente, o formaldeído pode ser obtido pelo processo Formox, que consiste na oxidação catalítica do metanol na presença de um catalisador à base de óxidos metálicos. Alternativamente, pode ser produzido por meio da desidrogenação oxidativa do metanol utilizando catalisadores de prata (ANDRADE, 2023).

Na natureza, é encontrado livremente na atmosfera, originando-se tanto de atividades humanas quanto de processos naturais que resultam em sua liberação ou formação no ar. Entre esses processos, destacam-se a combustão de combustíveis fósseis e equipamentos industriais, a fumaça do tabaco e a volatilização do próprio formaldeído em temperatura ambiente durante seu uso de soluções comerciais (INSST, 2018).

Comercialmente, o formaldeído puro e gasoso não é disponibilizado devido à sua instabilidade química, que o torna tanto tóxico quanto pouco eficiente para aplicações práticas. Dessa forma, é comercializado em solução aquosa, conhecida como formol ou formalina, contendo entre 30% e 50% de formaldeído, geralmente adicionado de metanol para aumentar sua estabilidade (MOREIRA, 2015).

Na indústria química, o formaldeído é empregado na produção de resinas utilizadas no acabamento de papel e na fabricação de adesivos para proteção de peças mecânicas contra a corrosão. Além disso, é amplamente utilizado na indústria madeireira, na confecção de contraplacados, laminados, móveis e adesivos de união, assim como na indústria têxtil e na produção de corantes (INSST, 2018; INCA, 2021).

Além disso, o formaldeído é empregado na síntese de outros produtos químicos, como 1,4-butanodiol e hexametilenetetramina. No setor agrícola, quando combinado à ureia, forma cadeias de ureia metilada, capazes de prolongar a liberação de nitrogênio no solo por ação microbiana, tornando-se um componente de fertilizantes de liberação controlada altamente eficientes (ANDRADE, 2023).

Por fim, no âmbito das ciências biomédicas, o formaldeído pode ser utilizado no importante processo de fixação de tecidos orgânicos, incluindo membros e órgãos de seres humanos ou animais, promovendo sua desinfecção e conservação. Trata-se de uma alternativa de baixo custo e alta eficiência, devido à longa duração de seu efeito conservante e à rapidez na preservação dos tecidos (ANDRADE, 2023; SILVA et al, 2016).

2.2 EXPOSIÇÃO A FORMALDEÍDO E RELEVÂNCIA NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

2.2.1 Disfunção endotelial e regulação da pressão arterial

A exposição ao formaldeído desencadeia uma série de alterações moleculares que afetam a homeostase cardiovascular. Dessa forma, tem sido constantemente associada à ativação anômala do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), resultando em importante desregulação da função endotelial. Conforme relatado por Wang et al. (2023) e Khadka et al. (2021), o estresse oxidativo e a inflamação vascular induzidos por poluentes aumentam a expressão da enzima conversora de angiotensina (ACE) e do receptor AT1R,

promovendo a produção e ação exacerbada da angiotensina II (Ang II), independentemente dos estímulos fisiológicos habituais. Vale ressaltar ainda que, a angiotensina II (Ang II) por sua vez, não é produzida apenas em função das substâncias voláteis, uma vez que ela integra um sistema fisiológico fundamental à regulação da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esse aumento sustentado da Ang II leva à vasoconstrição e sobrecarga cardíaca, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão arterial.

Paralelamente, o formaldeído compromete a síntese de NO ao reduzir a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e favorecer a formação de espécies reativas de oxigênio, que inativam o NO circulante (Zhang et al., 2021; Oliveira; Da Silva, 2022). A interação entre esses sistemas cria um ciclo vicioso no qual o aumento da Ang II intensifica o estresse oxidativo e a inflamação via ativação da via NF- κ B, enquanto a redução do NO remove o controle inibitório sobre o SRAA, amplificando o dano endotelial e a disfunção vascular (Pereira et al., 2022).

Nesse contexto, observa-se também a interferência na expressão de genes reguladores da função endotelial, especialmente aqueles envolvidos na síntese de óxido nítrico (NO), um vasodilatador essencial. A redução da biodisponibilidade do NO, mediada pelo estresse oxidativo, compromete a capacidade de relaxamento arterial, favorecendo hipertensão e estresse vascular (Zhang et al., 2021).

Evidências em modelos animais sustentam esse mecanismo, indicando que a exposição a concentrações de formaldeído entre 0,1 e 2,5 mg/m³ por períodos prolongados induz hipertensão sistólica e diastólica, corroborando a ativação do eixo ACE/AT1R mesmo em níveis ambientais relevantes (Khadka et al., 2021).

Associada a esses efeitos, a modulação de vias de sinalização, como a via NF- κ B, amplia a produção de citocinas inflamatórias, exacerbando o dano vascular (Pereira et al., 2022). De modo complementar, a perturbação da homeostase mitocondrial compromete a produção de energia nas células cardiovasculares e aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).

A redução da atividade das enzimas do ciclo de Krebs e da cadeia respiratória intensifica o estresse oxidativo, favorecendo a apoptose de células endoteliais e cardiomiócitos (Oliveira; Da Silva, 2022). Tais mecanismos reforçam a necessidade de analisar a pressão arterial e a integridade vascular como marcadores centrais do impacto cardiovascular do formaldeído (Cao et al., 2025).

A literatura recente destaca a ativação prolongada do eixo ACE/AT1R como um mecanismo-chave na elevação da pressão arterial induzida pelo formaldeído, cuja sensibilização a estímulos ambientais agrava condições como hipertensão e insuficiência cardíaca (Wang et al., 2023; Khadka et al., 2021; Nogueira et al., 2021).

Paralelamente, a interação do formaldeído com biomoléculas, como proteínas e DNA, gera adutos capazes de alterar a função celular. Essas modificações epigenéticas podem silenciar genes protetores ou ativar vias pró-inflamatórias, criando um ambiente favorável ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares (Davi de Almeida et al., 2024).

De forma interligada, o estresse do retículo endoplasmático (ER), desencadeado pelo acúmulo de proteínas mal dobradas, ativa a resposta às proteínas desdobradas (UPR), que, quando crônica, promove apoptose e inflamação em cardiomiócitos, intensificando a toxicidade sistêmica do formaldeído (Garcia et al., 2024).

A soma desses processos revela como o poluente gera alterações epigenéticas e disfunções celulares que repercutem em tecidos distantes do ponto inicial de exposição (Zhang et al., 2022).

O estudo desses impactos indiretos torna-se ainda mais relevante em um cenário global de urbanização e industrialização crescentes (Teixeira et al., 2021). A presença de poluentes ambientais em ambientes internos, como residências e locais de trabalho, aumenta a exposição humana, sobretudo em populações vulneráveis, como idosos e portadores de comorbidades preexistentes (Davi de Almeida et al., 2024). Nesse sentido, a investigação dos efeitos cardiovasculares do formaldeído é fundamental para subsidiar políticas públicas voltadas à mitigação dos riscos associados (Oliveira; Do Nascimento Júnior; De Araújo, 2022).

2.2.2 Disfunções elétricas e arritmias

Por fim, os efeitos alcançam também a atividade elétrica do coração. O formaldeído é capaz de modular canais iônicos, como os de cálcio e potássio, em células cardiovasculares, alterando a excitabilidade elétrica e a contratilidade, o que predispõe a arritmias, especialmente em indivíduos com condições cardiovasculares preexistentes (Nogueira et al., 2021).

Essa multiplicidade de mecanismos, incluindo a ativação do eixo ACE/AT1R, a sinalização pró-inflamatória via NF- κ B, o estresse mitocondrial, a regulação de miRNAs e o estresse do ER, compõe um cenário de amplificação de danos cardiovasculares. A interconexão entre essas vias sugere que os efeitos do formaldeído resultam de uma rede complexa de interações que requer abordagens multiômicas para plena elucidação (Berlinger et al., 2024).

2.3 DESFECHOS ASSOCIADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

O estresse oxidativo é um mediador crítico dos efeitos cardiovasculares do formaldeído. A formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) em resposta à exposição compromete a integridade das células endoteliais, promovendo disfunção vascular e inflamação crônica. O processo é

particularmente prejudicial em tecidos com alta demanda metabólica, como o coração e os vasos sanguíneos (Zhang et al., 2021).

A inflamação sistêmica, desencadeada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, amplifica os danos cardiovasculares. As citocinas estimulam a adesão de leucócitos às paredes arteriais, iniciando a formação de placas ateroscleróticas que comprometem o fluxo sanguíneo (Oliveira; Da Silva, 2022).

Essa relação entre estresse oxidativo e inflamação cria um ambiente patogênico que favorece a progressão de doenças como aterosclerose, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. As alterações celulares e moleculares culminam em danos estruturais e funcionais nas artérias, facilitando a formação e progressão da aterosclerose. A inflamação sistêmica por sua vez, ativa monócitos e neutrófilos, que liberam metaloproteinases de matriz (MMPs), degradando a matriz extracelular e enfraquecendo as placas ateroscleróticas, o que aumenta o risco de ruptura e eventos trombóticos (Khadka et al., 2021).

A capacidade do formaldeído de induzir respostas sistêmicas reflete sua toxicidade multifacetada, que transcende os efeitos locais de irritação (Nogueira et al., 2021). Populações expostas a níveis elevados desse poluente, especialmente em ambientes ocupacionais, apresentam maior prevalência de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR), sugerindo uma ligação com desfechos cardiovasculares adversos. Em indivíduos expostos cronicamente observa-se aumento dos impactos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, fenômeno potencializado pela sinergia entre espécies reativas de oxigênio (EROS) e citocinas pró-inflamatórias, que reforçam mutuamente suas ações deletérias e intensificam o ciclo inflamatório, elevando o risco de eventos cardiovasculares graves (Wang et al., 2023; Garcia et al., 2024; Pereira et al., 2022).

A mitigação desses efeitos requer estratégias que abordem tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação. Antioxidantes, como a vitamina E e o ácido ascórbico, e agentes anti-inflamatórios, como inibidores de NF- κ B, podem oferecer proteção contra os danos cardiovasculares induzidos pelo formaldeído (Zhang et al., 2022).

A superóxido dismutase (SOD) tem sua atividade reduzida pelo formaldeído, comprometendo a capacidade do organismo de neutralizar EROS. A depleção das defesas antioxidantes intensifica o dano oxidativo, promovendo a peroxidação lipídica nas membranas celulares e a disfunção de organelas, como as mitocôndrias (Dos Santos; Da Silva, 2024).

A ativação de vias de sinalização inflamatória, como a via MAPK (proteínas quinases ativadas por mitógenos), amplifica a resposta inflamatória em resposta ao formaldeído. A fosforilação de

proteínas MAPK, como ERK e JNK, estimula a transcrição de genes pró-inflamatórios, aumentando a produção de citocinas e quimiocinas (Berlinger et al., 2024).

A inflamação sistêmica induzida pelo formaldeído também está associada à disfunção de células imunes, como monócitos e neutrófilos, que contribuem para a instabilidade das placas ateroscleróticas. A liberação de enzimas proteolíticas, como metaloproteinases de matriz (MMPs), degrada a matriz extracelular das artérias, aumentando o risco de ruptura das placas e eventos trombóticos (Khadka et al., 2021).

O formaldeído induz a expressão de moléculas de adesão celular, como VCAM-1 e ICAM-1, nas células endoteliais, facilitando a interação entre leucócitos e a parede vascular. Esse processo é um passo inicial na formação de lesões ateroscleróticas e reflete a capacidade do formaldeído de alterar a dinâmica celular em nível sistêmico (Cao et al., 2025).

A análise integrada dos efeitos oxidativos e inflamatórios evidencia que o formaldeído atua como catalisador de respostas patológicas convergentes para a disfunção cardiovascular, podendo também modular a microbiota intestinal, fator emergente na patogênese cardiovascular, com compostos como a trimetilamina-N-óxido (TMAO) associados ao risco de aterosclerose. Essas complexas interações reforçam a necessidade de estratégias multifacetadas de mitigação, combinando redução da exposição ambiental com intervenções farmacológicas (Kumar et al., 2023; Clark et al., 2024).

3 METODOLOGIA

A questão desta revisão sistemática rápida foi elaborada a partir do modelo PICO (População, Intervenção, Comparador e Desfecho), que possibilitou organizar de forma clara os elementos centrais da pesquisa. Nesta revisão, a população (P) foi composta por modelos animais, incluindo ratos e camundongos, utilizados para investigar os efeitos da exposição ao formaldeído. A intervenção (I) e o comparador (C) foram considerados não aplicáveis, uma vez que o objetivo principal não envolveu a comparação direta entre tratamentos. Por fim, o desfecho (O) correspondeu ao desenvolvimento ou agravamento de hipertensão, associado à exposição ao formaldeído.

As bases de dados selecionadas foram PubMed, Scielo e EMBASE, considerando sua abrangência e relevância no campo da toxicologia e saúde cardiovascular. (Zhang et al., 2021). Foram aplicadas restrições de data de publicação com justificativa clínica e metodológica, de forma a incluir estudos que reflitam níveis de exposição mais atuais. Quanto ao idioma, foram selecionados artigos publicados em inglês e português, sendo o inglês considerado o idioma principal de inclusão e outras línguas incorporadas apenas quando justificadas pela relevância (Nogueira et al., 2021).

A estratégia de busca foi estruturada a partir dos elementos da população e da exposição. O detalhamento completo da estratégia de busca, incluindo combinações booleanas e descritores MeSH. Para todas as bases, utilizou-se a combinação: (formaldehyde OR formol OR methanal) AND (cardiovascular OR heart OR hypertension OR cardiovascular toxicity) AND (animal OR rats OR experimental model).

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos nesta revisão estudos que investigaram a exposição ao formaldeído e que avaliaram desfechos relacionados à hipertensão. Foram considerados elegíveis apenas aqueles que utilizaram delineamentos de maior robustez metodológica, e que apresentaram informações quantitativas ou qualitativas suficientes para analisar a associação entre a exposição ao formaldeído e os desfechos cardiovasculares.

Também foram incluídos estudos publicados a partir do ano de 2020, disponíveis em texto completo e redigidos em inglês e português.

Foram excluídos estudos publicados antes do ano de 2020, assim como resumos de congressos, apresentações em eventos, literatura cinzenta não revisada por pares e registros de protocolo sem resultados disponíveis. Foram igualmente considerados inelegíveis os trabalhos que não avaliaram diretamente a exposição ao formaldeído, que não relataram desfechos cardiovasculares de interesse, e que relataram desfechos da exposição relacionada à doença cardíaca congênita (DCC), bem como artigos duplicados ou sem acesso ao texto completo.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

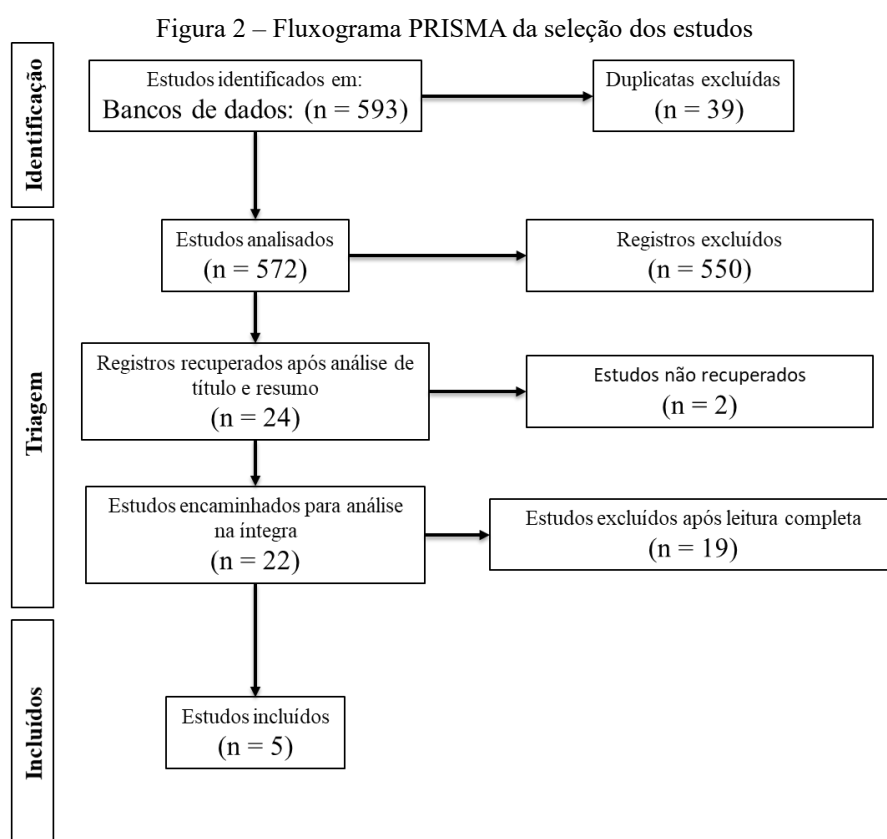
Dois revisores realizaram de forma independente a triagem dos registros pelo título e resumo, utilizando o software Rayyan. Quando a elegibilidade não pôde ser determinada apenas a partir do título e resumo, o texto completo do artigo foi obtido e avaliado de forma independente pelos mesmos dois revisores. Eventuais discordâncias sobre a inclusão de um estudo foram resolvidas por discussão entre os revisores. Nos casos em que não foi possível alcançar consenso, um terceiro revisor foi consultado para a decisão final.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a busca sistemática nas bases de dados PubMed, SciELO e EMBASE, foram identificados 593 registros. Na etapa de triagem por título e resumo após a exclusão das duplicatas,

572 artigos foram avaliados, sendo 548 excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Assim, 22 estudos foram selecionados para leitura do texto completo.

Desses, 19 foram excluídos, principalmente por não apresentarem o direcionamento escolhido, desfecho não objetivado, modelo animal incorreto e data de publicação anterior à delimitada. Por fim, 5 estudos atenderam a todos os critérios e foram incluídos na síntese qualitativa. O processo de triagem dos estudos está demonstrado na figura 2, enquanto as características dos estudos selecionados estão descritas na tabela 1.



Fonte: Produzido pelos autores

Tabela 1 - Descrição dos estudos

Autor	Via de Exposição	Linhagem animal	Sexo	Regime de exposição	Desfechos avaliados	Impacto na função cardiovascular
Jin et al. (2021)	Vias aéreas	Camundongos C57BL/6J	Machos e fêmeas	6 h/dia durante 4 dias para aerosol de propilenoglicol e glicerina vegetal (PG-VG); 5 ppm de formaldeído (FA) por 6 h/dia durante 4 dias para FA.	Reflexos pulmonares (taxa respiratória, tempo expiratório/inspiratório), relaxação vasomotora dependente do endotélio da aorta (% relaxação com ACh), sensibilidade (EC_{50}) a ACh e SNP, contração pré-induzida por fenilefrina, contagem de leucócitos e eritrócitos, hemoglobina.	A exposição ao aerosol PG-VG reduziu significativamente o relaxamento dependente de endotélio da aorta ($-61.8 \pm 4.2\%$) em camundongos, e a exposição ao formaldeído recapitula esses efeitos de disfunção endotelial, enquanto a exposição ao acetaldeído não.
Tasdemir et al. (2021)	Vias aéreas	Wistar Albino	Fêmeas	1 ppm (aprox.) ou 10 ppm de formaldeído, via inalação, 5 dias/semana por 4 h/dia, durante 12 semanas.	Níveis de proteína Proteína que interage com tioredoxina (TXNIP) nos tecidos da aorta e do coração; Níveis de Malondialdeído (MDA) no soro; Níveis de hidroxiprolina nos tecidos da aorta e do coração; Atividade da Mieloperoxidase (MPO) nos tecidos; Marcadores de apoptose nos tecidos cardíacos; Perfil bioquímico focado no estresse oxidativo e nos danos teciduais cardíaco e aórtico.	Foi observada elevação de MDA sérico no grupo de alta dose ($2,43 \pm 0,31$ mM/ml vs controle $1,98 \pm 0,31$ mM/ml; $p < 0,05$). TXNIP aumentou em tecidos cardíacos do grupo baixa dose comparado ao controle ($1,13 \pm 0,22$ ng/mg vs $0,73 \pm 0,27$ ng/mg; $p < 0,05$). No tecido da aorta, o grupo alta dose apresentou menor TXNIP do que o controle ($2,08 \pm 0,77$ ng/mg vs $2,96 \pm 0,85$ ng/mg; $p < 0,05$). Não houve efeito sobre marcadores de apoptose no tecido cardíaco.
Wang et al. (2023)	Vias aéreas	Camundongos livres de patógenos (SPF) C57BL/6	Machos	Camundongos foram divididos em 6 grupos: controle (salina), ACEI 5 mg/kg/dia, formaldeído gasoso 0,1, 0,5 ou 2,5 mg/m ³ (4 h/dia por 21 dias) e formaldeído 2,5 mg/m ³ + ACEI 5 mg/kg/dia (via intraperitoneal). A exposição a formaldeído foi realizada em câmara de exposição que converte formalina líquida em gás.	Pressão arterial sistólica e diastólica; Frequência cardíaca; Análise histopatológica do coração; Níveis de estresse oxidativo; Inflamação cardíaca; Função endotelial; Genotoxicidade	O formaldeído causou um aumento significativo na pressão arterial e na frequência cardíaca, e resultou em vários graus de dano ao coração, vasos aórticos. Os dados sugerem que a exposição ao formaldeído induziu um aumento na expressão de ECA e AT1R e diminuiu os níveis de BK.
Bai et al. (2023)	Vias aéreas	Wistar	Machos	4 h de fumigação diária durante 7 dias (Concentração de para grupo FA 0, 0,5, 3, 18 mg/m ³ (6)).	Marcadores de estresse oxidativo no tecido cardíaco; Alterações inflamatórias no coração, incluindo níveis de citocinas e expressão de genes pró-inflamatórios; perfil de lipídios plasmáticos; Função endotelial e remodelamento vascular (por meio de exames histológicos ou imunohistoquímicos); Pressão arterial ou tensões hemodinâmicas.	A exposição ao formaldeído em ratos alterou a função cardiovascular ao aumentar os níveis de NO e cGMP e reduzir a expressão dos canais de cálcio tipo L ($Ca_v1.2$ e $Ca_v1.3$) no coração.
Jin et al. (2024)	Via aérea	TRPA1-WT (WT) e TRPA1-null; C57BL/6J	Machos e fêmeas	6 h de 20 sessões de 18 sopros por sessão que foram uniformemente espaçados em 6 h ($20 \times 18 = 360$ sopros)	Função vascular ex vivo da aorta; Resposta respiratória; Biomarcadores urinários de exposição à formaldeído; Biomarcadores de monoaminas urinárias	A exposição inalatória aguda ao formaldeído induziu disfunção endotelial aórtica em camundongos do tipo selvagem, evidenciada por redução da vasodilatação dependente do endotélio. Esse efeito não ocorreu em camundongos TRPA1-nulos, indicando que o canal TRPA1 medeia o dano vascular.

Fonte: Produzido pelos autores

O FA é um composto orgânico de ampla utilização industrial, presente de forma significativa no cotidiano, especialmente em decorrência de processos de combustão e da composição de diversos materiais industriais. A exposição diária ao FA ocorre principalmente pela queima de combustíveis veiculares, pelo uso de produtos de limpeza e, de modo mais expressivo, pelo consumo de cigarros, considerado a principal via de exposição da população em geral. Essa exposição contínua está associada não apenas ao desenvolvimento de neoplasias, mas também a repercussões

cardiovasculares decorrentes dos efeitos tóxicos sistêmicos do composto (ZHANG *et al.*, 2021; SHAHIN *et al.*, 2023; CARMO; PRADO, 1999).

A exposição contínua ao FA tem sido associada a alterações que comprometem a função cardiovascular, especialmente em decorrência do aumento do estresse oxidativo e consequentes danos endoteliais. Esses processos promovem a ativação anômala do SRAA e além de reduzir a biodisponibilidade do NO, gerando disfunção endotelial induzida pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e pela inflamação tecidual, conforme amplamente relatado na literatura (WANG, *et al.*, 2023; KHADKA *et al.* 2021).

Os danos endoteliais decorrem, principalmente, na redução dos mecanismo antioxidantes como a SOD e a eNOS, promovem a perda do controle redox, favorecendo o acúmulo de EROS e desencadeando processos inflamatórios que estimulam o aumento da Ang II (DOS SANTOS; DA SILVA, 2024; ZHANG *et al.*, 2021; OLIVEIRA; DA SILVA, 2022). Esse desequilíbrio promove maior vasoconstrição e amplifica o dano endotelial, reduzindo a capacidade de resposta adaptativa do sistema vascular e contribuindo para o desenvolvimento de vasculopatias, como a hipertensão arterial (PERREIRA *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a rigidez arterial decorrente da deficiência de vasodilatadores, da presença de processos inflamatórios e da formação de placas ateroscleróticas pode culminar em desfechos cardiovasculares que comprometem a hemodinâmica e aumentam o risco de eventos patológicos fatais. Esse risco é potencializado em fumantes e em profissionais expostos ocupacionalmente ao FA, especialmente quando há ausência ou uso inadequado de equipamentos de proteção individual (EPIs) (GARCIA *et al.*, 2024).

Dentre os mecanismos mais evidentes associados à elevação da pressão arterial descritos na literatura, o eixo ACE/AT1R destaca-se como um dos mais relevantes. Nesse sentido, Wang *et al.* (2023) conduziram um estudo experimental em camundongos expostos a concentrações de formaldeído gasoso de 0,1; 0,5 e 2,5 mg/m³ (4 h/dia por 21 dias), além de um grupo submetido à exposição de 2,5 mg/m³ de formaldeído associado à administração de um inibidor da ECA (ACEI, 5 mg/kg/dia, via intraperitoneal). Os resultados demonstraram que o formaldeído, nesse modelo experimental, promoveu aumento significativo da pressão arterial e da frequência cardíaca, acompanhado de danos cardíacos e vasculares evidentes.

Esses efeitos foram corroborados por achados histológicos que evidenciaram severa hipertrofia dos cardiomiócitos e, nas amostras de aorta, hipertrofia das células musculares lisas da camada média, aumento da matriz extracelular e espessamento significativo da parede arterial em comparação aos grupos controle.

Na análise imunohistoquímica, verificou-se que o formaldeído induziu aumento expressivo da ACE nas concentrações de 0,5 e 2,5 mg/m³, enquanto a expressão do AT1R apresentou elevação significativa nas concentrações de 0,1 e 0,5 mg/m³. Esses achados indicam que o eixo ACE/AT1R desempenha papel fundamental na mediação dos efeitos hipertensivos e inflamatórios associados à exposição ao formaldeído, contribuindo para a ativação do SRAA e o desenvolvimento de disfunções cardiovasculares.

Na mesma perspectiva de investigação dos efeitos vasculares e endoteliais da exposição ao formaldeído (FA), Jin et al. (2023, 2024) avaliaram a função endotelial em camundongos submetidos a múltiplas sessões de exposição à fumaça de cigarro. Os autores observaram prejuízo no relaxamento vascular induzido por acetilcolina (ACh) em animais com expressão funcional do canal TRPA1-WT, enquanto camundongos nulos (TRPA1^{-/-}) não apresentaram esse efeito, indicando uma dependência do receptor TRPA1 na mediação da disfunção endotelial induzida pelo FA.

Além disso, verificou-se que a disfunção endotelial resultou em redução da capacidade do endotélio de liberar óxido nítrico (NO), embora sem alteração significativa na sensibilidade à ACh, sugerindo que o comprometimento está relacionado à diminuição da função endotelial e não à afinidade ao agonista colinérgico. Esses achados indicam que a exposição ao FA pode desencadear uma cascata de alterações fisiopatológicas progressivas, culminando em disfunções cardiovasculares.

Para avaliar a influência do FA sobre o estresse oxidativo, Taşdemir et al. (2021) quantificaram a expressão da proteína de interação com a tioredoxina (TXNIP) em ratos Wistar Albino submetidos a exposição subcrônica a FA. Os autores observaram redução significativa dos níveis de TXNIP no tecido da aorta (comparando controle e alto dose). Paralelamente, verificou-se aumento da peroxidação lipídica (MDA) e supressão das defesas antioxidantes (GSH), sugerindo que a exposição ao FA promove desequilíbrio redox e dano oxidativo em estruturas cardiovasculares.

Na literatura, a TXNIP está fortemente associada à regulação do balanço redox, e sua diminuição tem sido descrita como indicativa de aumento do estresse oxidativo e correlacionada à hipertrofia do músculo cardíaco. Ademais, foi demonstrado que a exposição ao FA promoveu aumento da peroxidação lipídica, supressão das defesas antioxidantes endógenas e, consequentemente, intensificação do estresse oxidativo sistêmico.

Por fim, Bai et al. (2023) investigaram o dano cardíaco induzido pelo formaldeído por meio da via de sinalização NO/cGMP e dos canais de cálcio L-Ca²⁺. Os autores observaram que a exposição ao FA promoveu um aumento significativo na expressão de óxido nítrico (NO), especialmente nos grupos expostos à maior concentração (18 mg/m³), acompanhado por elevação dos níveis de guanosina monofosfato cíclico (cGMP).

Esses achados sugerem que a ativação dessa via resulta de uma resposta adaptativa à exposição ao FA, com repercussões na função cardiovascular. Além disso, foram identificadas alterações na expressão dos canais de cálcio tipo L, indicando comprometimento da contratilidade dos cardiomiócitos e potenciais disfunções contráteis. Apesar do aumento de NO, os autores destacam que essa resposta provavelmente reflete um mecanismo compensatório ao estresse oxidativo, e não a preservação da função endotelial.

5 CONCLUSÃO

Este estudo reuniu e analisou evidências recentes sobre os efeitos do formaldeído no sistema cardiovascular, evidenciando que sua exposição, mesmo em baixas concentrações, está associada a alterações estruturais e funcionais, especialmente por meio da disfunção endotelial e da ativação do eixo ACE/AT1R. Os achados demonstram que o formaldeído induz estresse oxidativo, aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias, reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico e contribui para a elevação da pressão arterial, configurando-se como um fator de risco relevante para doenças cardiovasculares.

Além de atualizar o conhecimento sobre os mecanismos de toxicidade cardiovascular, o estudo destaca o eixo ACE/AT1R como potencial alvo terapêutico. Apesar das limitações inerentes à revisão sistemática rápida, os resultados fornecem subsídios importantes para o avanço da pesquisa na área e para a formulação de estratégias de saúde pública voltadas à redução da exposição ao formaldeído.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C. A.; ACIOLE, S. D. G. Formaldeído em escolas: uma revisão. *Química Nova*, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 2025–2039, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/TsKGSK5BJXXt8nkRmJRX9Zw/>.
- ANDRADE, Fabrício Raimundi. Exposição ocupacional ao formaldeído em um laboratório de anatomia humana.
- BAI, Caixia; ZHANG, Fu; YANG, Zhenhua; ZHANG, Yuexia; GUO, Donggang; ZHANG, Quanxi. Formaldehyde induced the cardiac damage by regulating the NO/cGMP signaling pathway and L-Ca²⁺ channels. *Toxicology Research (Cambridge)*, v. 12, n. 6, p. 1105–1112, 30 out. 2023. DOI: 10.1093/toxres/tfad102. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10734627/>.
- BERLINGER, Balázs et al. There is still a need for a comprehensive investigation of the health consequences of exposure to urban air with special regard to particulate matter (PM) and cardiovascular effects. *Atmosphere*, v. 15, n. 3, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4433/15/3/296>.
- BHAT, Asif Ahmad et al. The impact of formaldehyde exposure on lung inflammatory disorders: insights into asthma, bronchitis, and pulmonary fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, v. 394, art. 111002, 2024. DOI: 10.1016/j.cbi.2024.111002.
- CAO, Qi et al. Dissecting the connection between volatile organic compounds and cardiovascular disease: immune cell-mediated mechanism. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 298, p. 118297, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40337734/>.
- CARMO, Adriano Trotta; PRADO, Racine Tadeu Araújo. Qualidade do ar interno. São Paulo: Escola Politécnica da USP, Departamento de Engenharia de Construção Civil, 1999. 35 p. (Texto Técnico da Escola Politécnica da USP, Departamento de Engenharia de Construção Civil, TT/PCC/23). Disponível em: <https://labeec.ufsc.br/sites/default/files/disciplinas/Racine%20-%20IAQ.pdf>.
- CLARK, Sierra N.; ANENBERG, Susan C.; BRAUER, Michael. Global burden of disease from environmental factors. *Annual Review of Public Health*, v. 46, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39689276/>.
- DA SILVA, Guilherme Rodrigues et al. Métodos de conservação de cadáveres humanos utilizados nas faculdades de medicina do Brasil. *Revista de Medicina*, v. 95, n. 4, p. 156-161, 2016.
- DAVI DE ALMEIDA, N. E. T. O. et al. Doenças cardiovasculares relacionadas ao tabagismo. *Revista Corpus Hippocraticum*, v. 1, n. 2, 2024. Disponível em: <https://revistacorpus.com.br/index.php/rev/article/view/12>.
- DJURIC, Marko; NENADIC, Irina. Environmental risk factors for cardiovascular disease in anesthesiologists and surgeons in the operating room and intensive care unit. In: *Environmental Factors in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024. p. 295-326. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-62806-1>.

DOS SANTOS, Eva Cristina Fernandes; DA SILVA, Luana Guimarães. Os problemas cardiovasculares e pulmonares ligados ao cigarro eletrônico: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 10, n. 10, p. 1763-1781, 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/16031>.

GARCIA, Igor Almeida et al. Efeitos pulmonares e cardiovasculares associados ao uso contínuo de cigarros eletrônicos: uma revisão da literatura. *Revista Científica da UNIFENAS*, v. 6, n. 4, 2024. Disponível em: <https://revistas.unifenas.br/index.php/revistaunifenas/article/view/1088>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Formol. Governo do Brasil / INCA, 24 maio 2022 (atualizado em 24 abr. 2024). Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/solventes/formol>.

JIN, L. et al. Formaldehyde and the transient receptor potential ankyrin-1 contribute to electronic cigarette aerosol-induced endothelial dysfunction in mice. *Toxicological Sciences*, v. 201, n. 2, p. 331-347, 2024. DOI: 10.1093/toxsci/kfae096.

JIN, Lexiao et al. Electronic cigarette solvents, pulmonary irritation, and endothelial dysfunction: role of acetaldehyde and formaldehyde. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, v. 320, n. 4, p. H1510–H1525, 1 abr. 2021. DOI: 10.1152/ajpheart.00878.2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260384/>.

KHADKA, Saroj et al. The cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Current Cardiology Reports*, v. 23, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33694009/>.

KUMAR, Pradeep et al. Critical review on emerging health effects associated with the indoor air quality and its sustainable management. *Science of The Total Environment*, v. 872, p. 162163, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36781134/>.

MELLO, Marcia Sarpa de Campos; OTERO, Ubirani Barros. Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/4836>.

MOREIRA, Caroline dos Santos. Formaldeído (CAS 50-00-0). *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 4, p. 1087-1101, 2015. DOI: 10.5935/1984-6835.20150088. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/1087>.

NOGUEIRA, Ilana de Castro Scheiner et al. Tabagismo e doenças cardiovasculares. *OnScience*, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://revista.faculdadeon.com.br/index.php/onscience/article/view/4>.

OLIVEIRA, Maria Deliane Silva; DA SILVA, Patrício Francisco. Estudo da influência dos cigarros eletrônicos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares no público jovem. *Brazilian Journal of Development*, p. 43967-43982, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/49031>.

OLIVEIRA, Vitor Hugo; DO NASCIMENTO JÚNIOR, Valter Paz; DE ARAÚJO, Bethânia Cristhine. O uso de cigarro eletrônico por jovens e efeitos adversos ao sistema cardiovascular. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, p. e56811427886, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27886>.

PEREIRA, Carlos Roberto et al. Efeito do extrato das folhas de amoreira (*Morus nigra* L.) no processo inflamatório cardiovascular e na resistência insulínica de camundongos dislipidêmicos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 2, p. e4611225473, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/25473/22284/297476>.

SILVA, Anderson Fernandes da Costa. Análise e estudos de segurança e ambiental do processo de produção de formaldeído por oxidação de metanol em excesso de ar. 2020.

TASDEMIR, Rabia et al. Investigation of possible oxidative damage caused by formaldehyde exposure in the rat's heart and aorta tissue. *International Journal of Morphology*, v. 39, n. 4, p. 1042-1050, jul./ago. 2021. Disponível em: https://www.scielo.cl/article_plus.php?pid=S0717-95022021000401042.

TEIXEIRA, Liliane R. et al. The effect of occupational exposure to noise on ischaemic heart disease, stroke and hypertension: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury. *Environment International*, v. 154, p. 106387, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612311/>.

WANG, Shuwei et al. Formaldehyde causes an increase in blood pressure by activating ACE/AT1R axis. *Toxicology*, v. 486, p. 153442, 2023. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153442. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706861/>.

XU, Jiahong et al. Effects of long-term exposure to ambient formaldehyde on hypertension and angina pectoris symptoms: evidence from the WHO SAGE cohort study. *Journal of the American Heart Association*, v. 13, n. 19, e035341, 18 set. 2024. DOI: 10.1161/JAHA.124.035341. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11681482/>.

ZHANG, Ying et al. Comprehensive profile of circRNAs in formaldehyde induced heart development. *Food and Chemical Toxicology*, v. 162, p. 112899, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35231573/>.

ZHANG, Ying et al. The cellular function and molecular mechanism of formaldehyde in cardiovascular disease and heart development. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 25, n. 12, p. 5358-5371, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973354/>.