UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

CLEIDIANE DA SILVA ANDRADE

EFEITOS DA RISOTERAPIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO RANDOMIZADO

Porto Alegre
2026

CLEIDIANE DA SILVA ANDRADE

EFEITOS DA RISOTERAPIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Cardiologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Ricardo Stein

Porto Alegre
2026

CIP - Catalogação na Publicação

ANDRADE, CLEIDIANE
EFEITOS DA RISOTERAPIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO RANDOMIZADO / CLEIDIANE ANDRADE. -- 2026.
131 f.
Orientador: RICARDO STEIN.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Doença Arterial coronariana. 2. Risoterapia. 3. Consumo de Oxigênio. 4. Qualidade de vida. 5. Biomarcadores. I. STEIN, RICARDO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CLEIDIANE DA SILVA ANDRADE

EFEITOS DA RISOTERAPIA EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA ESTÁVEL: UM ENSAIO CLÍNICO PILOTO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Cardiologia.

Aprovado em: 27 de março de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Rodrigo Ferrari da Silva
UFRGS

Dra. Neusa Sica da Rocha
UFRGS

Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt
EBMSP

Aos meus pais Waldemar e Ana Cleide pelo amor incondicional, por todo o suporte e incentivo na busca dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por me sustentar em todos os momentos, principalmente naqueles em que eu achei que não fosse capaz, por me conceder saúde, força e sabedoria ao longo de toda esta caminhada e por permitir que eu alcançasse e finalizasse este ciclo que por tanto tempo sonhei.

Aos meus pais, Ana Cleide e Waldemar, por sempre serem presença, apoio e amor constantes em todas as etapas da minha formação acadêmica e pessoal, por me ensinarem, desde cedo, a importância e o valor do estudo, por acreditarem e me incentivarem a buscar meus sonhos, pelos ensinamentos e valores que moldaram a pessoa e profissional que sou. A concretização desse ciclo só foi possível porque vocês nunca mediram esforços para me oferecer o suporte necessário para alcançá-lo.

À minha irmã, Waldeane, e aos meus sobrinhos, Rafael e Sofia, por serem minha fonte de amor, carinho e alegria. Vocês foram minha força nos dias cansativos e motivação nos dias difíceis para seguir em frente. Agradeço por tornarem esta jornada mais leve.

Ao meu esposo, Rodrigo, pelo incentivo, apoio e compreensão ao longo desses anos que me dediquei ao doutorado. Por segurar minha mão em todos os momentos, ser incentivo e abrigo nos dias difíceis, obrigada por compreender minhas ausências, por dividir comigo cada desafio e, principalmente, por sempre caminhar ao meu lado em tudo que me proponho a realizar. Sua paciência, companheirismo e amor tornaram esta caminhada mais leve e significativa.

Aos colegas do doutorado, e, em especial, ao grupo de pesquisa CardioEx, pela parceria e aprendizado compartilhado ao longo dessa trajetória mesmo com maior parte desta caminhada sendo realizada à distância, o que não foi um obstáculo, pois o acolhimento, a

disponibilidade e o companheirismo de todos foram essenciais para meu crescimento e amadurecimento nesta jornada. Agradeço também aos colegas do grupo de pesquisa que participaram diretamente da coleta de dados e avaliações deste estudo. Agradeço de forma especial à Rosane, ao Leandro, ao Marco e ao Filipe, pela disponibilidade, generosidade e contribuição fundamental em diferentes etapas deste trabalho. Em especial, ao Filipe, pelo apoio constante, pelas revisões cuidadosas e pela ajuda nas submissões dos artigos. Sua postura sempre solícita, colaborativa e humana, além de um conhecimento científico admirável, fez toda a diferença nessa caminhada e será sempre lembrada por mim com gratidão e como uma referência na minha formação.

Aos amigos e colegas de trabalho, minha gratidão, pela compreensão e parceria ao trocarem inúmeros plantões comigo, possibilitando minha participação nas aulas e o cumprimento das atividades do doutorado. Sem vocês, esse caminho teria sido muito mais difícil.

À Vania Hirakata e aos colegas que contribuíram para análise estatística deste estudo, agradeço pela colaboração e pelas valiosas contribuições.

Ao meu orientador, Ricardo Stein, por ter acreditado em mim desde o início, mesmo antes de me conhecer pessoalmente, me acolher como orientanda e me conceder a oportunidade de desenvolver esta pesquisa. Agradeço imensamente pela orientação, pela confiança, por todo o aprendizado proporcionado e pelo apoio que foram essenciais para a concretização deste trabalho. Espero ter conseguido corresponder à confiança depositada em mim. Serei sempre grata por esta oportunidade. Será sempre uma referência na minha formação acadêmica e profissional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, agradeço pela oportunidade de realizar este doutorado, pelo suporte institucional oferecido e por contribuir de forma significativa para o meu crescimento acadêmico e científico e como pesquisadora.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por permitir a execução dos protocolos e avaliações necessárias a realização deste estudo.

A todos os pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa, que doaram seu tempo, tornando possível a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos. Este estudo só existe graças a colaboração de cada um de vocês.

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.
(Eclesiastes 3:1)

É justo que muito custe o que muito vale.
(Santa Teresa D'Ávila)

RESUMO

Introdução: A terapia do riso (TR) constitui uma intervenção não farmacológica e de baixo custo. No entanto, seus efeitos sobre a aptidão cardiorrespiratória, função endotelial, biomarcadores inflamatórios e desfechos psicossociais em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) permanecem pouco explorados em ensaios clínicos randomizados. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da TR sobre a capacidade funcional e sobre desfechos fisiológicos e psicossociais em pacientes com DAC estável. **Métodos:** Foi conduzido um ensaio clínico piloto randomizado, unicêntrico, cego, com grupos paralelos. Pacientes com DAC estável foram randomizados (1:1) para receber duas sessões semanais de uma intervenção baseada em humor (visualização de filmes de comédia) ou de uma intervenção controle (visualização de documentários neutros), ao longo de 12 semanas. O desfecho primário foi o consumo de oxigênio de pico (VO_2pico). Os desfechos secundários incluíram função endotelial, biomarcadores inflamatórios, capacidade funcional autorrelatada por meio do Duke Activity Status Index (DASI), espiritualidade/religiosidade e qualidade de vida relacionada à saúde. Os efeitos de grupo, tempo e interação foram analisados utilizando equações de estimativa generalizada com correção de Bonferroni, e as alterações entre os grupos foram ajustadas por meio de ANCOVA. $p<0,05$ foi considerado significativo.**Resultados:** Vinte e seis participantes (idade média de 63,6 anos; 69% do sexo masculino) concluíram o estudo. O VO_2pico aumentou $1,98 \pm 0,45$ mL·kg^{-1}·min^{-1} no grupo intervenção, enquanto nenhuma alteração significativa foi observada no grupo controle ($-0,96 \pm 0,75$ mL·kg^{-1}·min^{-1}), com interação significativa entre grupo e tempo ($p < 0,01$). Em comparação com o controle, a intervenção resultou em um VO2pico mais elevado, com uma diferença média ajustada de 3,15 mL·kg^{-1}·min^{-1} (IC 95%: 1,0 a 5,3). O tamanho do efeito padronizado foi grande (d de Cohen = 1,33; IC 95%: 0,41 a 2,23). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos desfechos secundários. **Conclusão:** Neste estudo piloto randomizado, um programa estruturado de TR associou-se a um aumento do VO2pico em pacientes com DAC estável no teste cardiopulmonar de exercício e tendência de melhora subjetiva pelo DASI, porém, não alterou a função endotelial e os níveis de marcadores inflamatórios. Os escores de espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais e de qualidade de vida global permaneceram estáveis. Esses achados promissores devem ser considerados preliminares e sugerem que a TR pode atuar como estratégia adjuvante à reabilitação cardíaca, hipótese que deverá ser confirmada em estudos multicêntricos com maior poder amostral.

Palavras-chave: Doença arterial coronariana; Risoterapia; Consumo de oxigênio; Qualidade de vida; Espiritualidade; Biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: Laughter therapy (LT) is a non-pharmacological, low-cost intervention. However, its effects on cardiorespiratory fitness, endothelial function, inflammatory markers, and psychosocial outcomes in patients with coronary artery disease (CAD) remain underexplored in the context of randomized clinical trials. Objective: To evaluate the effects of LT on functional capacity and on physiological and psychosocial outcomes in patients with stable CAD. **Methods:** In pilot single-center, blinded, parallel-group randomized clinical trial was conducted. Patients with stable CAD were randomized (1:1) to receive either a humor-based intervention (watching comedy films) or a control intervention (watching neutral documentaries), twice weekly for 12 weeks. The primary outcome was peak oxygen uptake (VO_2peak). Secondary outcomes included endothelial function, inflammatory biomarkers, self-reported functional capacity, spirituality/religiosity, and health-related quality of life. Group, time, and interaction effects were analyzed using generalized estimating equations with Bonferroni correction, and between-group changes were adjusted using ANCOVA. $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** Twenty-six participants (mean age 63.6 years; 69% male) completed the study. VO2peak increased by 1.98 ± 0.45 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ in the intervention group, while no significant change was observed in the control group (-0.96 ± $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), with a significant group-by-time interaction ($p<0.01$). Compared with the control, the intervention led to a higher VO2peak, with an adjusted mean difference of 3.15 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ (95% CI: 1.0 to 5.3). The standardized effect size was large (Cohen's d = 1.33; 95% CI: 0.41 to 2.23). No significant between-group differences were observed for secondary outcomes. **Conclusion:** In this pilot randomized study, a structured LT program was associated with an increase in VO2peak in patients with stable CAD in the cardiopulmonary exercise testing and showing a subjective improvement trend according to the DASI; however, it did not alter endothelial function or levels of inflammatory markers. Scores for spirituality, religiosity and personal beliefs, and global quality of life remained stable. These preliminary findings suggest that LT may serve as an adjunctive strategy to cardiac rehabilitation, hypotheses that should be confirmed in multicenter studies with larger sample sizes.

Keywords: Coronary artery disease; Laughter therapy; Oxygen consumption; Quality of life; Spirituality; Biomarkers

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RC	Reabilitação Cardíaca
DCV	Doença Cardiovascular
DCVS	Doenças Cardiovasculares
VO_2	Consumo de Oxigênio
VO_2MAX	Consumo Máximo de oxigênio
VO_2PICO	Consumo de oxigênio de pico
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
DAC	Doença Arterial Coronariana
QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida relacionada à saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
METS	Equivalentes Metabólicos da Tarefa
GI	Grupo Intervenção
GC	Grupo Controle
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
DASI	Duke Activity Status Index
WHOQOL-SRPB	World Health Organization Quality of Life- Spirituality, Religiosity and Personal Beliefs
SF-6D	Short-Form Six Dimension
DMF	Dilatação mediada por fluxo
TNF-ALFA	Fator de necrose tumoral-alfa
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular 1
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
COVID-19	Doença por coronavírus 2019

GEE	Equação de Estimações Generalizadas
ANCOVA	Análise de covariância
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
NO	Óxido Nítrico
E/R	Espiritualidade/Religiosidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16
1.1 JUSTIFICATIVA 20
1.2 OBJETIVOS 21
1.2.1 Objetivo geral 21
1.2.2 Objetivos específicos 21
2 MÉTODOS 22
2.1. DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO 22
2.2. PARTICIPANTES 22
2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 22
2.3.1. INCLUSÃO 22
2.3.2. EXCLUSÃO 23
2.4. INTERVENÇÕES 23
2.4.1. GRUPO INTERVENÇÃO 24
2.4.2. GRUPO CONTROLE 24
2.5. DESFECHOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO 24
2.6. COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO 24
2.6.1. Pressão arterial e Frequência cardíaca 25
2.6.2. Capacidade Funcional 25
2.6.3. Função Endotelial 26
2.6.4. Marcadores Inflamatórios 27
2.6.5. Espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais 27
2.6.6. Qualidade de vida global 28
2.7. NÃO CONFORMIDADE COM O PROTOCOLO 28
2.8. TAMANHO AMOSTRAL 29
2.9. RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO 29
2.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA 29
2.11. ÉTICA 30
3 REVISÃO DA LITERATURA 31
3.1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA 31
3.1.1. Conceito e natureza crônica da doença arterial coronariana 31
3.1.2. Aterosclerose, inflamação e disfunção endotelial 31
3.1.3. Biomarcadores inflamatórios na DAC 32
3.1.4. Disfunção endotelial e repercussões funcionais 33
3.2. CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA DAC 35
3.2.1. Capacidade Funcional: Fundamentos fisiológicos e implicações clínicas 35

3.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde 36
3.2.3. Avaliação integrada de desfechos funcionais fisiológicos e autorreferidos 37
3.3. ESPIRITUALIDADE, RELIGIOSIDADE E CRENÇAS PESSOAIS NA DAC 38
3.3.1. Relevância clínica nas DAC 38
3.3.2. Evidências e Desfechos Cardiovasculares 39
3.3.3. Mecanismos Psicossociais, Comportamentais e Fisiológicos 40
3.3.4. WHOQOL-SRPB: Justificativa e Aplicabilidade Clínica 41
3.4. TRATAMENTO DA DAC E PAPEL DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS 42
3.5. RISOTERAPIA NO CONTEXTO DA SAÚDE CARDIOVASCULAR 43

REFERÊNCIAS 44

4 ARTIGO I 63

5 ARTIGO II 78

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 97

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 99

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS 102

APÊNDICE C- PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO 105

C.1. Laughter therapy cardiac rehabilitation in patients with stable coronary artery disease: a randomized clinical trial. European heart journal, volume 44, issue supplement_2, november 2023, ehad655.2593 105
C.2. Risoterapia aumenta a capacidade funcional em pacientes com doença arterial coronariana: um ensaio clínico randomizado. Arq bras cardiol 2023;120(5supl.3):1-4. 106
C.3. A risoterapia aumenta a capacidade funcional em cardiopatas isquêmicos estáveis: um ensaio clínico randomizado. Int j cardiovasc sci. 2024;37(suppl 15):1-181 107
C.4. Healing hearts with humor: the pontencial of laughter therapy in cardiac rehabilitation. Arq bras cardiol. 2024; 121(11):e20240594 108

APÊNDICE D- DIVULGACÃO CIENTÍFICA E REPERCUSSÃO NA MÍDIA SOBRE A PESQUISA 114

D.1. Reportagem jornalística internacional no The Guardian 114
D.2. Matéria jornalística internacional no The Atlanta Journal- Constitution 115
D.3. Matéria jornalística internacional no The Independent 116
D.4. Matéria jornalística internacional no Tribune News Service 117
D.5. Matéria jornalística internacional no The Times 118
D.6. Matéria jornalística nacional no portal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 119
D.7. Matéria jornalística televisiva nacional no Globo Repórter 120
D.8. Matéria jornalística nacional no portal Agência O Globo via Infomoney 121
D.9. Participação em programa regional – "Bom dia Rio Grande" 122

ANEXO A –ESCALA DE BORG MODIFICADA 123

ANEXO B –DUKE ACTIVITY STATUS INDEX. 124

ANEXO C – INSTRUMENTO DE QUALIDADE DE VIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - MÓDULO ESPIRITUALIDADE, RELIGIOSIDADE E CRENÇAS PESSOAIS (SRPB) 126

ANEXO D – SHORT-FORM SIX DIMENSION (SF-6D).....130

1 INTRODUÇÃO

A reabilitação cardíaca (RC) baseada em exercícios físicos é reconhecida como uma estratégia eficaz para a melhora do prognóstico em pacientes com doenças cardiovasculares (DCVs). Seus benefícios incluem o aumento do consumo de oxigênio (VO_2), adaptações estruturais e hemodinâmicas, ajustes no sistema nervoso autônomo (SNA) e aprimoramento do desempenho cardíaco, com impacto positivo na função sistólica e diastólica, no remodelamento vascular e ventricular, bem como na redução da frequência cardíaca e da pressão arterial de repouso,[1-3] resultando em melhora global da capacidade funcional e do estado cardiovascular.[4]

Apesar dessas evidências, intervenções não farmacológicas complementares à RC, como a risoterapia, permanecem pouco investigadas em populações com DCVs. Estudos prévios indicam que intervenções baseadas no riso estão associadas a efeitos favoráveis sobre funções pulmonares e cardiovasculares, incluindo reduções da pressão arterial e da frequência cardíaca,[5-7] sugerindo potencial benefício em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Adicionalmente, indivíduos com DAC parecem apresentar menor propensão ao riso espontâneo em situações cotidianas,[8] e dados observacionais demonstram maior prevalência de doença cardíaca entre idosos que raramente riem, em comparação àqueles que riem com frequência.[9]

A risoterapia configura-se como uma intervenção de baixo custo e aplicabilidade ampla, podendo ser empregada como estratégia complementar. Entre suas diferentes modalidades, destaca-se o riso espontâneo induzido por estímulos humorísticos, como a visualização de vídeos de comédia,[10] caracterizado por ocorrer independentemente da vontade consciente e associado a emoções positivas.[11] A interação entre emoções e o

sistema cardiovascular é amplamente reconhecida,[12] sendo o riso uma emoção básica universal.[13] Evidências sugerem que o ato de rir está associado a melhora da função endotelial,[14-16] modulação de biomarcadores inflamatórios,[17,18] e influência indireta sobre determinantes fisiológicos do VO_2.[19]

O humor, por sua vez, é considerado um preditor independente de morbidade e mortalidade em DCVs.[20,21] Nesse contexto, a risoterapia tem sido associada à modulação de respostas fisiológicas e biológicas, incluindo redução de hormônios do estresse,[22] melhora da oxigenação sanguínea, regulação autonômica,[7,24] diminuição da tensão muscular,[23] fortalecimento da resposta imunológica,[25] liberação de endorfinas e redução da ansiedade,[26] além de favorecer interações e vínculos sociais.[27] Esses efeitos sugerem um potencial papel cardioprotetor quando integrada a programas de RC.

Além dos desfechos fisiológicos, pacientes com DCVs frequentemente apresentam comprometimento da QV devido à necessidade contínua de manejo de sintomas.[28] A avaliação desses aspectos pode ser realizada por meio de instrumentos validados como o Duke Activity Status Index (DASI), amplamente utilizado para estimar a capacidade funcional em pacientes com DCVs.[29-32] No entanto, a maior parte dos estudos envolvendo o DASI apresenta delineamentos observacionais, sendo ainda limitada na literatura a avaliação de mudanças em seu escores em estudos de intervenção baseados em programas de RC, especialmente em pacientes com DAC.

De forma complementar, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pode ser avaliada por instrumentos como o SF-6D, já aplicado em populações com DCVs.[33,34] Dimensões relacionadas à espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais podem ser

investigadas por meio do WHOQOL-SRPB, considerando o crescente reconhecimento da influência desses aspectos no enfrentamento de doenças crônicas.[35,36]

Evidências indicam que maiores níveis de espiritualidade/religiosidade (E/R) estão associados a menor prevalência de emoções negativas – relacionadas a maior risco cardiovascular – e a maior presença de emoções positivas, associadas à redução desse risco.[37] Assim, aspectos psicossociais e espirituais devem ser considerados determinantes relevantes da saúde em doenças crônicas, como as DCVs.[38] Contudo, até o momento não há estudos que avaliam de forma integrada os efeitos da risoterapia sobre desfechos funcionais, QV e dimensões espirituais em indivíduos com DAC estável.

A maioria das evidências sobre os efeitos do riso em parâmetros fisiológicos e biomarcadores associados ao sistema cardiovascular, deriva de estudos que avaliaram respostas agudas do riso, induzido por estímulo humorístico através da visualização de vídeos de comédia. Nessas investigações, foram observadas alterações transitórias nestes parâmetros. No entanto, a maioria desses estudos foi conduzida em indivíduos saudáveis ou em populações com condições diferentes de DAC, o que limita a extrapolação desses achados para indivíduos com DAC.

Nesse contexto, dados preliminares provenientes do nosso grupo de pesquisa mostraram que uma sessão isolada de riso induzido em pacientes com DAC estável, esteve associada ao aumento do volume sistólico e do débito cardíaco, sugerindo respostas hemodinâmicas agudas associadas ao riso espontâneo nessa população.[39]

Diante desse cenário, observa-se uma lacuna na literatura quanto a estudos com delineamento robusto que investiguem, de forma controlada e metodologicamente rigorosa, os efeitos da risoterapia em pacientes com cardiopatia isquêmica. Assim, torna-se necessária a condução de investigações que permitam elucidar seus impactos sobre desfechos cardiovasculares e psicossociais.

Dessa forma, o objetivo deste ensaio clínico piloto randomizado foi investigar os efeitos da risoterapia como ferramenta terapêutica sobre a capacidade funcional, a função endotelial, biomarcadores inflamatórios, a QV e dimensões espirituais em pacientes com DAC estável.

1.1 JUSTIFICATIVA

As DCVs constituem a principal causa de mortalidade no mundo,[40] sendo a DAC responsável por parcela expressiva da morbimortalidade associada[41] e por impacto crescente em incapacidade funcional.[42] Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, intervencionista e na RC, a DAC permanece associada a limitações funcionais, pior QV e elevada carga para os sistemas de saúde,[43] o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas complementares.

Nesse contexto, a risoterapia surge como uma intervenção não farmacológica de baixo custo e potencial aplicabilidade clínica. Evidências sugerem que o riso pode modular o sistema nervoso autônomo,[7,24] reduzir o estresse psicológico[22] e influenciar biomarcadores inflamatórios,[17,18] fatores frequentemente alterados em pacientes com DAC e relacionados à capacidade funcional e à qualidade de vida.[43] No entanto, os estudos disponíveis são escassos e predominantemente observacionais, realizados em populações clínicas heterogêneas, muitas vezes compostas por indivíduos com fatores de risco para DCVs ou avaliados em contextos de intervenções agudas, e não em pacientes com cardiopatia estabelecida. Assim, permanece uma lacuna quanto à avaliação controlada e sistemática dos efeitos da risoterapia em pacientes com DAC estável, especialmente no que se refere a desfechos funcionais, psicossociais e de qualidade de vida. Dessa forma, a presente tese busca contribuir para o fortalecimento da evidência científica sobre o papel da risoterapia como intervenção complementar no contexto da RC.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da risoterapia como intervenção não farmacológica complementar em pacientes com cardiopatia isquêmica estável.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos da risoterapia sobre a capacidade funcional desses pacientes;
- Avaliar as alterações na função endotelial após a aplicação da risoterapia;
- Avaliar o impacto da risoterapia sobre biomarcadores;
- Avaliar os efeitos da risoterapia na qualidade de vida relacionada à saúde.

2 MÉTODOS

2.1. DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico piloto randomizado unicêntrico, paralelo, controlado e cego, conduzido em um hospital público universitário, entre os períodos de 2016 e 2020.

2.2. PARTICIPANTES

A amostra do estudo foi constituída por participantes com diagnóstico de cardiopatia isquêmica estável provenientes do ambulatório de cardiopatia isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, o Grupo Intervenção (GI): composto por participantes que assistiram a um filme de comédia e o Grupo Controle (GC): composto por participantes que assistiram a um documentário neutro.

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

2.3.1. INCLUSÃO

Foram incluídos participantes que aceitaram participar da pesquisa por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), de ambos os sexos, com diagnóstico de cardiopatia isquêmica estável estabelecido por cateterismo cardíaco, com lesão de 50% em pelo menos um vaso epicárdico (caso o paciente tivesse histórico de síndrome coronariana aguda ou tivesse sido submetido a revascularização coronariana, o evento deveria ter ocorrido mais de 6 meses antes da alocação). Pacientes de qualquer etnia e àqueles classificados como de baixo risco de acordo com a Diretriz de Reabilitação Cardíaca e Metabólica[44] (capacidade funcional ≥ 5 METs, ausência de isquemia miocárdica em repouso ou no teste de exercício

cardiopulmonar, resposta adequada da pressão arterial ao esforço e capacidade de automonitoramento da intensidade do exercício) e com disponibilidade para atendimento no hospital duas vezes por semana.

2.3.2. EXCLUSÃO

Foram excluídos participantes com envolvimento em outro ensaio clinico, presença de doença autoimune, terapia anticoagulante oral, substituição de válvula mecânica ou biológica para doença cardíaca valvar, presença de marcapasso ou cardioversor implantável/ desfibrilador, bloqueio de ramo esquerdo no eletrocardiograma de 12 derivações, doença pulmonar grave, depressão maior ou transtorno bipolar, fibrilação atrial crônica, disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45%), infecção ativa ou malignidade (exceção carcinoma basocelular), insuficiência renal crônica, analfabetismo, incapacidade de entender o TCLE.

2.4. INTERVENÇÕES

Os participantes de ambos os grupos previamente às intervenções, foram submetidos a uma avaliação por meio de uma ficha padronizada de coleta de dados (APÊNDICE B), que incluíam informações sociodemográficas, clínicas e de histórico de saúde. Ambos os grupos realizaram 2 sessões supervisionadas semanais de exercícios de alongamento, os quais eram compostos por exercícios de mobilidade com 3 séries de 10 repetições cada (rotação, flexão lateral, anterior e extensão de cervical; elevação e depressão de ombros, giro anterior e posterior de ombros) e alongamento para cervical e membros superiores com 30 segundos cada (alongamento de cervical, ombros e antebraços com punhos fletidos e estendidos; na posição sentada, durante 15 minutos por 3 meses, no período matutino ou vespertino, totalizando 24 sessões. Os exercícios foram de intensidade leve a moderada de acordo com a escala de Borg modificada 3-6[45]

(ANEXO A). Após cada exercício os participantes assistiram a um filme de 30 minutos, selecionado de acordo com a alocação do grupo.

2.4.1. GRUPO INTERVENÇÃO

Os pacientes alocados no GI assistiram a filmes de comédia a partir de uma lista de várias séries de televisão de comédia onde eram solicitados a escolher aquelas que achassem mais divertidas.

2.4.2. GRUPO CONTROLE

Os participantes alocados para o GC assistiram a um documentário neutro (definido como aquele que não causa emoções exacerbadas de tristeza ou alegria) selecionado pelos investigadores.

2.5. DESFECHOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

O desfecho primário foi a melhora da aptidão cardiorrespiratória, avaliada por meio da mensuração do consumo de oxigênio de pico (VO_2pico) obtido no teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), mediante comparação dos valores pré e pós-protocolos. Como desfechos secundários, foram analisados: a percepção da capacidade funcional, mensurada pelo Duke Activity Status Index (DASI) (ANEXO B); a espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais, avaliadas pelo WHOQOL-SRPB (ANEXO C); e a qualidade de vida (QV), aferida pelo Short-Form Six Dimension (SF-6D) (ANEXO D).

2.6. COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

Os protocolos foram aplicados no Departamento de Medicina Física e Reabilitação do HCPA, onde foram avaliadas as seguintes variáveis:

2.6.1. Pressão arterial e Frequência cardíaca: utilizando-se o esfigmomanômetro e estetoscópio as medidas de pressão arterial foram avaliadas imediatamente após os exercícios e aos 3 minutos de recuperação. A frequência cardíaca foi monitorada antes, durante e até 3 minutos após o esforço com um monitor de frequência cardíaca Polar Fitness FS1 (Polar, Finlândia).

2.6.2. Capacidade Funcional: para avaliação da aptidão cardiorrespiratória foi realizado o TCPE com análise de gases expirados em esteira rolante (Inbramed KT 10200, Inbramed, Porto Alegre, Brasil, velocidade 0–16 km/h [0–10 mph], grau 0–26%). Foi utilizado um protocolo de rampa, com velocidade inicial de 2,4 km/h e inclinação inicial de 2%; a velocidade foi aumentada a cada 20 segundos em incrementos de 0,1 ou 0,2 km/h, e a inclinação, a cada 60 segundos em incrementos de 0,1– 0,2%. O objetivo foi atingir a fadiga em 8 a 12 minutos (média de 10 minutos). Durante a fase de pré-teste, os participantes caminharam por 1 a 3 minutos em um ritmo suave para se adaptar à esteira. A frequência cardíaca foi monitorada com um eletrocardiógrafo de 12 derivações (Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão), com a colocação dos eletrodos conforme descrito por Mason e Likar.[46]

Para avaliação da percepção da capacidade funcional foi utilizado o DASI, um questionário autoaplicável que avalia o estado funcional físico, composto por 12 itens sobre a capacidade do paciente de realizar atividades diárias. Os participantes foram solicitados a selecionar “sim” ou “não” como resposta para cada atividade que eram ou não capazes de realizar, calculada com base no custo metabólico associado à cada atividade. A pontuação total

final varia de 0 a 58,2 e foi obtida pela soma das pontuações dos 12 itens, sendo que quanto maior a pontuação, maior o estado funcional.[29,30]

2.6.3. Função Endotelial: A avaliação da função endotelial foi realizada através de medidas não invasivas obtidas por dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial usando equipamento de ultrassom bidimensional (descrito abaixo). As avaliações foram realizadas sempre no mesmo turno (preferencialmente no mesmo horário), em uma sala com temperatura controlada entre 18 e 22º na qual o paciente permanecia em repouso por 15 minutos. O paciente ficou em decúbito dorsal com o braço esquerdo posicionado confortavelmente. Medidas não invasivas da função endotelial foram realizadas utilizando o aparelho de ultrassonografia 2D, com Doppler colorido espectral (Ultrasonix, Ultrasonix Medical Corporation, Richmond, Canadá) com um eletrocardiograma modulado e um transdutor vascular de alta frequência de 14 MHZ. A imagem da artéria braquial foi obtida sobre a fossa antecubital em um plano longitudinal. Então, o diâmetro basal da artéria braquial foi gravado durante o minuto anterior a inflação do manguito obtido entre a parede íntima anterior e posterior. Um manguito foi inflado até 200 mmHg e mantido por cinco minutos. Em seguida, foi desinflado ocasionando a hiperemia reativa. A velocidade de fluxo, assim como o diâmetro da artéria braquial foi mensurada continuamente por três minutos, possibilitando o registro do verdadeiro pico do diâmetro da artéria braquial e cálculo da tensão de cisalhamento. Após 20 minutos (normalização), o diâmetro basal da artéria braquial foi mesurado novamente. Então, uma dose (0,4 mg) de nitroglicerina sublingual foi administrada. A imagem da artéria braquial foi registrada até cinco minutos após a administração do medicamento. A função endotelial foi expressa pela diferença absoluta no diâmetro da artéria braquial em mm (diâmetro pós hiperemia – diâmetro basal) e pelo percentual de variação no diâmetro

da artéria braquial em % (diferença absoluta no diâmetro da artéria/diâmetro basal) x 100.[47] Qualquer medicação vasodilatadora foi suspensa pelo menos 4 horas antes do exame, se possível. Os indivíduos também foram aconselhados a abster-se de se exercitar, beber café e fumar por pelo menos 4 horas antes do exame.

2.6.4. Marcadores Inflamatórios: Os marcadores inflamatórios fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular 1(ICAM-1), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10) foram medidos em amostras de sangue que foram centrifugadas a 4°C e 2879 × g por 10 minutos em centrífuga ALC PK 120 R (ALC International, Milão, Itália) e o soro foi congelado a –80°C em tubos Eppendorf rotulados para quantização de biomarcadores inflamatórios. As análises foram realizadas com kit Luminex, que é semelhante ao ensaio de ELISA, todavia, utiliza-se de um conjugado estável e fixo (anticorpos anti-TNFα, anti-VCAM, anti-IL-1, anti-IL-6 e anti-IL10), acoplado à microesfera. Essas microesferas então funcionam como suporte sólido para diferentes moléculas de captura, neste caso, os analitos TNFα, VCAM-1, IL-1, IL-6 e IL10 que são detectados por anticorpos de detecção marcados com fluorocromo de maneira individualizada e proporcional à quantidade de analitos presentes na amostra ou no padrão. Uma curva padrão foi preparada a partir de 7 diluições padrão dos analitos e determinou-se então a concentração de analitos nas amostras.

2.6.5. Espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais: foram avaliadas pelo instrumento WHOQOL-SRPB desenvolvido pelo Grupo WHOQOL da Organização Mundial da Saúde, composto por 32 itens distribuídos em oito domínios: conexão com o ser espiritual, significado da vida, admiração, integridade interior, força espiritual, fé,

esperança e paz interior (123) e validado para o contexto brasileiro.[48] As pontuações foram dadas em escala tipo Likert de 1 a 5. Para cada domínio, o escore foi calculado pela média aritmética dos itens correspondentes, sendo que valores mais altos indicam melhor percepção de espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais. A autoaplicação foi individual, em ambiente tranquilo e reservado, após explicação prévia dos objetivos e instruções de preenchimento.

2.6.6. Qualidade de vida global: foi avaliada pelo SF-6D, um índice derivado do questionário SF-36[49] e validado para o Brasil por Campolina et al. (2011).[50] O instrumento integra seis dimensões — função física, limitação global, função social, dor, saúde mental e vitalidade — gerando um escore único que varia de 0 (pior estado de saúde) a 1 (melhor estado de saúde)**.** Valores mais altos refletem melhor percepção global de saúde. A conversão dos escores foi realizada conforme o algoritmo proposto por Brazier, Roberts, Deverill (2002).[49]

2.7. NÃO CONFORMIDADE COM O PROTOCOLO

Foram consideradas não conformidades as situações em que ocorreu ausência ou desistência de participantes, bem como a descontinuidade da intervenção em decorrência da pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19), que impossibilitou a execução integral do protocolo. Os participantes que tiveram a intervenção interrompida por esse motivo foram excluídos da análise final, mantendo a integridade e a confiabilidade dos resultados.

2.8. TAMANHO AMOSTRAL

Calculou-se um tamanho amostral de 32 indivíduos (16 por grupo) para verificar se existe uma diferença mínima de 5 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ na média do VO2pico entre os grupos de intervenção e controle. O cálculo considerou um poder estatístico de 80%, um nível de significância de 5% e um desvio padrão de 5 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Esse cálculo foi realizado utilizando a ferramenta online PSS Health.[52] Ao final, 26 participantes completaram o protocolo e foram incluídos na análise final.

Os participantes foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. As eventuais perdas amostrais, desistências e exclusões, incluindo aquelas decorrentes da descontinuidade da intervenção durante a pandemia da COVID -19, estão apresentadas no fluxograma dos participantes (Figure 1 do Artigo II, que integra esta tese).

2.9. RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

A randomização dos participantes foi realizada por randomização simples no site https://www.calculator.net/random-number-generator.html por um pesquisador cego que não conhecia os protocolos envolvidos no estudo. Os códigos foram distribuídos em envelopes pardos, lacrados e numerados em sequência. Os pesquisadores envolvidos na análise de dados e avaliações foram cegados para o grupo de alocação do participante.

2.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da coleta foram tabulados em uma planilha do Microsoft Excel e posteriormente a análise dos dados foi realizada no programa IBM SPSS 18, para normalidade dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis categóricas

foi utilizado o Teste exato de Fisher, variáveis contínuas com distribuição normal utilizado teste T de student e para as variáveis com distribuição assimétrica foi utilizado o Teste de Mann Whitney. A variação das medidas ao longo do tempo entre os dois grupos foi feita através da Equação de Estimações Generalizadas (GEE) modelo log linear com post hoc de Bonferroni. O delta das medidas foi comparado entre os grupos ajustando pelos seus valores basais pela análise de covariância (ANCOVA). Um valor de p ≤0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

O tamanho do efeito padronizado para o desfecho primário (VO2pico) foi calculado utilizando o d de Cohen, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Os resultados foram interpretados de acordo com as diretrizes propostas por Cohen (1988)[53], sendo considerado efeito pequeno um valor inferior a 0,2, efeito moderado um valor entre 0,2 e 0,8, e efeito grande um valor superior a 0,8.

A análise foi conduzida utilizando uma abordagem por protocolo, incluindo os participantes que concluíram o estudo (n = 26). Não foi possível realizar de forma confiável uma análise por intenção de tratar devido à extensão e ao padrão de dados ausentes referentes aos desfechos.

2.11. ÉTICA

A pesquisa teve início após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o número de parecer no 13-0124 e registrado em http://clinicaltrials.gov com número de registro NCT02824120. Os pacientes foram esclarecidos quanto aos procedimentos propostos por este estudo e após aceitação individual e voluntária, os participantes e os pesquisadores assinaram o TCLE.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

3.1.1. Conceito e natureza crônica da doença arterial coronariana

A DAC é caracterizada como uma condição crônica e multifatorial, com origem em uma complexa interação de fatores que incluem aterosclerose, inflamação crônica e disfunção endotelial.[54-56] A progressão da doença está associada a uma inflamação constante da parede vascular e ao comprometimento da função endotelial, o que favorece o desenvolvimento de danos funcionais e estruturais da circulação coronariana.[54,57,58] Como resultado, observa-se uma importante alteração na oferta de oxigênio e nutrientes ao miocárdio.[58] Além disso, por mais que não ocorram obstruções significativas do lúmen vascular, a ocorrência de manifestações clínicas e funcionais demonstra que a DAC envolve processos funcionais e dinâmicos que evoluem para além de alterações estruturais já estabelecidas. [54,59]

3.1.2. Aterosclerose, inflamação e disfunção endotelial

A aterosclerose é a principal causa da DAC e desempenha papel central na progressão da doença, além de influenciar as diferentes formas pelas quais a doença pode se apresentar.[56] A manifestação da aterosclerose ocorre por meio de um processo inflamatório crônico da parede vascular e está associada ao aumento do estresse oxidativo. Esse processo resulta em alterações no fluxo sanguíneo e favorece a disfunção endotelial. Durante essa ativação inflamatória contínua ocorrem alterações na homeostase vascular, caracterizada pelo prejuízo na vasodilatação do endotélio, com aumento do tônus vasoconstritor e remodelamento da parede arterial.[60-62]

A disfunção endotelial provoca um aumento da permeabilidade vascular, resultando no acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na camada subendotelial.[60] Esse ambiente aterogênico é intensificado na presença de fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, hiperglicemia, envelhecimento e hiperlipidemia que contribuem para o desenvolvimento e a persistência de um processo inflamatório crônico na parede arterial.[62]

Esses mecanismos fisiopatológicos garantem a progressão da DAC e estão associados à liberação sistêmica de mediadores inflamatórios e à expressão de biomarcadores circulantes, incluindo citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão endotelial, que refletem a atividade inflamatória e vascular da doença.[63]

3.1.3. Biomarcadores inflamatórios na DAC

Dentre os biomarcadores inflamatórios ligados à DAC, as citocinas inflamatórias e as moléculas de adesão endotelial merecem destaque. Esses marcadores estão envolvidos em etapas específicas do processo aterosclerótico e da progressão da doença. Entre as citocinas, o TNF-α é considerado o principal responsável por desencadear a resposta inflamatória tanto na fase aguda quanto na crônica, atuando praticamente em todas as células.[64] Em conjunto com a IL-6, está relacionado ao aumento da resposta inflamatória nos vasos sanguíneos, colaborando para ativação do endotélio, o recrutamento de leucócitos e alteração da estabilidade vascular.[65]

Em contrapartida, a IL-10 exerce papel protetor contra mediadores pró -inflamatórios ao modular a resposta inflamatória, estando vinculada a mecanismos regulatórios que limitam a progressão do processo inflamatório.[66] Paralelamente,

moléculas de adesão endotelial, como a VCAM-1 e a ICAM-1, refletem a ativação do endotélio. A VCAM-1 desempenha um papel importante na interação entre leucócitos e endotélio durante a aterogênese, auxiliando na adesão e migração de monócitos para a parede vascular.[67] A ICAM-1, por sua vez, está associada à adesão firme e retenção de leucócitos no endotélio ativado, contribuindo para a manutenção da inflamação nas paredes dos vasos.[68]

A avaliação de biomarcadores pode complementar a avaliação clínica convencional, oferecendo um parâmetro objetivo do estado fisiopatológico subjacente à DAC e à aterosclerose, ao refletir processos inflamatórios e de ativação endotelial. Isso permite monitorar a evolução da doença, os desfechos clínicos associados, a resposta a intervenções terapêuticas e uma melhor compreensão do risco individual.[56,69]

3.1.4. Disfunção endotelial e repercussões funcionais

A disfunção endotelial é uma das manifestações mais precoces da aterosclerose, e sua persistência ao longo do tempo associa-se à progressão da DAC.[70] Refere-se à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e/ou ao desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores derivados do endotélio, comprometendo a regulação do tônus vascular.[71] O comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio é a principal característica funcional da disfunção endotelial.[72] Além disso, a redução de NO também impacta outras funções endoteliais, como tromboregulação, adesão celular e proliferação vascular.[73]

Essas alterações podem comprometer tanto a perfusão miocárdica quanto a periférica, [72,74] limitando a extração adequada de oxigênio pelos tecidos e seu uso pelas

mitocôndrias celulares. Essa situação impacta negativamente a capacidade funcional[75] e aumenta o risco cardiovascular.[76,77]

Dessa forma, a compreensão das repercussões funcionais da disfunção endotelial é fundamental para a avaliação integrada da DAC. Isso abre espaço para a utilização de métodos que permitam sua mensuração funcional.[73]

3.1.5. Avaliação funcional da disfunção endotelial: dilatação mediada por fluxo

Embora existam métodos que permitam a avaliação direta da função endotelial coronariana, a disfunção endotelial apresenta caráter sistêmico. Desse modo, avaliar a resposta vasodilatadora em artérias periféricas, como a braquial, fornece informações relevantes sobre a condição vascular associada à DAC.[78]

A DMF é utilizada como um método não invasivo para a avaliação da função endotelial,[47] pois reflete a resposta vasodilatadora dependente do endotélio ao aumento do estresse de cisalhamento.[79] Valores reduzidos de DMF indicam disfunção endotelial associada a maior carga de fatores de risco cardiovascular e a maior probabilidade de desenvolvimento da DAC, funcionando como um marcador funcional relevante de alterações vasculares que precedem ou acompanham a doença coronariana.[78,80]

Neste contexto, a DMF tem sido cada vez mais utilizada em ensaios clínicos por se tratar de um procedimento de fácil aplicação e baixo custo.[79] Essa ferramenta torna-se, portanto, promissora para avaliar a resposta vascular frente às estratégias terapêuticas.[73] Adicionalmente, existe evidência de que alterações na resposta vasodilatadora da artéria braquial, refletidas por variações em seu diâmetro, podem estar ligadas ao desempenho

durante o exercício, indicando uma conexão entre a função vascular periférica e desfechos funcionais.[78]

Essas evidências destacam a importância de avaliar a função vascular periférica no contexto da DAC, especialmente quando se considera desfechos funcionais.

3.2. CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA NA DAC

3.2.1. Capacidade Funcional: Fundamentos fisiológicos e implicações clínicas

A capacidade funcional refere-se à habilidade do indivíduo em realizar esforço físico, refletindo a integração das respostas dos sistemas cardiovascular, respiratório e musculoesquelético ao exercício. Essa capacidade pode ser avaliada de forma objetiva por meio do consumo máximo de oxigênio (VO_2max),[81] o qual representa o máximo de oxigênio que pode ser ofertado aos músculos pelo sistema cardiovascular durante o exercício e de ser extraído do sangue por eles, sendo considerado o principal determinante da aptidão cardiorrespiratória.[82] Na DAC, essa variável encontra-se frequentemente comprometida, uma vez que alterações na oferta e na utilização de oxigênio, causadas por disfunções cardíacas centrais, alterações vasculares e redução do volume sistólico, contribuem para adaptações musculares periféricas. Como resultado, ocorre diminuição da tolerância ao esforço e do desempenho ao exercício.[83-87]

Neste contexto, o TCPE é o padrão-ouro para a avaliação da capacidade funcional, com medição direta do VO_2max. No entanto, sua obtenção depende da identificação de um platô do VO_2, o que frequentemente não é alcançado em pacientes com DAC, devido a limitações clínicas e critérios de segurança. Nessas situações, o esforço é interrompido

por sintomas antes que o VO_2 atinja esse platô, sendo utilizado o VO_2pico, correspondente ao maior valor de VO_2 alcançado durante o teste.[82-88]

Dessa forma, o VO_2pico é amplamente utilizado nessa população, por refletir de forma consistente a capacidade funcional efetivamente alcançada, a gravidade funcional da doença e seu impacto clínico, estando associado à predição de desfechos clínicos e sobrevida em longo prazo.[81,89] Adicionalmente, valores reduzidos de VO_2pico estão associados a uma maior mortalidade,[90] conferindo um importante valor prognóstico e uma relação consistente com o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Nesse cenário, a mensuração do VO_2pico também possibilita o monitoramento da resposta a intervenções terapêuticas, tornando-se um desfecho clínico relevante tanto na prática assistencial quanto em estudos clínicos.[88]

3.2.2. Qualidade de vida relacionada à saúde

A DAC tem impacto amplo sobre a vida do indivíduo, comprometendo não apenas parâmetros objetivos de saúde, mas também aspectos subjetivos relacionados às dimensões psicológicas, sociais e físicas, com repercussões diretas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).[91] Em pacientes com DAC, a diminuição da QV está consistentemente associada às limitações funcionais impostas pela doença, resultando em prejuízos nas atividades sociais, familiares, profissionais e de lazer.[92] Além disso, foi observado que níveis mais baixos de QV estão relacionados a um aumento no risco de hospitalização e mortalidade nessa população.[93,94]

Nesse contexto, o SF-6D destaca-se como um instrumento padronizado de QVRS amplamente utilizado, por possibilitar uma avaliação multidimensional do estado de

saúde percebido.[95] Este questionário contempla domínios que incluem capacidade funcional, limitação global, aspectos sociais, dor, saúde mental e vitalidade, permitindo uma análise integrada das repercussões funcionais e psicossociais do estado de saúde na vida do paciente.[50]

Portanto, o SF-6D, ao exigir coerência entre os diferentes domínios para a variação do escore final, favorece uma análise mais conservadora e integrada das mudanças percebidas. Uma característica particularmente relevante na DAC estável é que os pacientes frequentemente apresentam limitações funcionais dependentes da intensidade do esforço e, nesse caso, melhorias parciais podem não se traduzir em ganhos globais sustentados na QVRS. Dessa forma, o SF-6D proporciona uma avaliação mais precisa do impacto global da doença e das intervenções terapêuticas ao distinguir mudanças sutis no equilíbrio global entre funcionamento físico, sintomas e bem-estar psicossocial, que não se manifestam como uma melhora isolada de um único domínio.[33]

Além disso, a versão brasileira do SF-6D apresenta evidências de validade e propriedades psicométricas adequadas, reforçando sua aplicabilidade em nossa população.[50]

3.2.3. Avaliação integrada de desfechos funcionais fisiológicos e autorreferidos

A utilização do TCPE para mensuração do VO_2pico é considerada padrão-ouro para avaliar respostas cardiopulmonares, como a capacidade funcional, dos pacientes submetidos às intervenções terapêuticas não farmacológicas.[96] A limitação ao exercício, por ser um aspecto multifatorial, engloba disfunção muscular periférica associada a

sintomas e múltiplas condições coexistentes, o que faz do VO_2pico uma avaliação fisiológica relevante.[82]

No entanto, avaliações subjetivas da capacidade funcional e, consequentemente, da tolerância ao exercício, também podem ser alternativas possíveis, como o DASI, um questionário validado e padronizado que tem correlação com o VO_2pico medido pelo TCPE.[29,97] É um instrumento capaz de captar limitações funcionais clinicamente relevantes em pacientes com DAC, refletindo a capacidade funcional percebida a partir de atividades de vida diária.[98]

Em cenários onde o TCPE não é realizado, por limitação de recursos ou custo, o DASI se torna uma alternativa viável recomendada.[99,100] Há indícios de que essa ferramenta possa refletir mudanças no estado funcional ao longo do tempo diante de intervenções terapêuticas não farmacológicas.[101]

Medidas fisiológicas objetivas avaliadas pelo TCPE e instrumento autorreferidos, como o DASI avaliam aspectos distintos da capacidade funcional, embora se correlacionem e mostrem caminhar na mesma direção. Entretanto, a utilização concomitante dessas duas abordagens em estudos de intervenção foi pouco explorada.

3.3. ESPIRITUALIDADE, RELIGIOSIDADE E CRENÇAS PESSOAIS NA DAC

3.3.1. Relevância clínica nas DAC

As DCVs causam diversos sintomas que são responsáveis por elevada morbidade em todo o mundo.[102] A necessidade de gerenciamento de sintomas constantes piora a QV e pode estar associada a sintomas depressivos.[28] Na DAC, evidências sugerem que

aspectos relacionados à espiritualidade/ religiosidade (E/R) influenciam o enfrentamento dos sintomas e a adaptação clínica à doença.[103] Neste sentido, tais dimensões podem ser fundamentais[104] e devem ser consideradas como parte dos determinantes da saúde quando se considera doenças crônicas, como as DCVs.[38]

Fatores sociais, psicológicos e ambientais exercem influência significativa sobre a saúde física e mental, e em alguns casos com proporções semelhantes às de fatores de risco convencionais para doenças cardíacas.[105] Níveis mais elevados de E/R tendem a apresentar menos emoções negativas, as quais estão associadas a um maior risco de DCVs, e mais emoções positivas, que por sua vez se relacionam a uma redução nesse risco.[37]

A E/R é uma característica normalmente não avaliada na prática médica,[105] embora diversos estudos tenham investigado a relação entre envolvimento religioso e desfechos em saúde.[106,107] No entanto, ainda existem limitações na compreensão da sua relação com desfechos cardiovasculares.[108]

3.3.2. Evidências e Desfechos Cardiovasculares

Em 1971, Comstock[109] já demonstrava que aqueles que frequentavam serviços religiosos semanalmente ou mais, quando comparado com os que frequentavam menos do que semanalmente, apresentavam menor mortalidade por DCV aterosclerótica. Diversos outros estudos semelhantes relataram uma relação inversa entre espiritualidade e DAC.[110-117]

Da mesma forma, pacientes submetidos à cirurgia cardíaca tendem a ter mais estresse que pode resultar em níveis mais elevados de cortisol, acompanhados de

mudanças em citocinas inflamatórias na ferida operatória, o que pode influenciar na velocidade de cicatrização.[118] Estudos que avaliaram desfechos após cirurgia cardíaca apontaram que a relação E/R foi preditora de melhores resultados de saúde na maioria das análises.[103,119,120] Em pacientes com IAM após 2 anos foi observado aumento na QV naqueles com níveis mais altos de religiosidade.[121]

3.3.3. Mecanismos Psicossociais, Comportamentais e Fisiológicos

A E/R pode influenciar a saúde cardiovascular por meio de vias psicológicas, sociais e comportamentais. Psicologicamente, a E/R promove sentido de vida, resiliência e emoções positivas, modulando funções imunológicas, inflamatórias e autonômicas. Socialmente, favorece o suporte comunitário e o acesso às informações de saúde, enquanto do ponto de vista comportamental estimula hábitos saudáveis, adesão a tratamentos e participação em triagens. Estima-se que fatores psicológicos, sociais e comportamentais expliquem cerca de 50%, 15% e 35% do efeito total da E/R sobre desfechos cardiovasculares, respectivamente.[37]

A literatura científica aponta que indivíduos com maior E/R apresentam melhor saúde mental e maior capacidade de adaptação frente a problemas de saúde, influenciando parâmetros fisiológicos, risco de doenças e resposta terapêutica.[122] A Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2019)[123] destaca a relevância de considerar aspectos espirituais no cuidado e na reabilitação de pacientes com DCVs, entretanto, essa dimensão ainda é pouco explorada na prática clínica, possivelmente em função da limitada produção científica sobre o tema.[124] Além disso, embora aproximadamente 80% da população mundial se identifique com alguma religião,[123] observa-se que a avaliação

da E/R pelos profissionais de saúde permanece restrita, evidenciando a ausência de integração desse aspecto nas estratégias de cuidado integral.[125-128]

3.3.4. WHOQOL-SRPB: Justificativa e Aplicabilidade Clínica

É fundamental dispor de uma medida de espiritualidade que seja válida e confiável,[129] como o instrumento World Health Organization Quality of Life Spiritual Religious and Personal Belief (WHOQOL-SRPB) que avalia a percepção da QV através dos aspectos da espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais.[130]

O WHOQOL-SRPB é reconhecido como um instrumento robusto para avaliar a E/R no contexto da saúde, pois integra essas dimensões ao conceito de QV de maneira ampla e culturalmente sensível, levando em consideração diferenças individuais de acordo com suas próprias crenças, estruturando suas perguntas de modo a permitir que cada participante avaliado interprete as perguntas à luz do seu próprio sistema de valores e princípios.[131] Desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde como um módulo adicional ao WHOQOL-100, ele compreende 32 itens organizados em oito domínios, incluindo conexão, sentido de vida, força espiritual, fé, admiração, esperança e otimismo, totalidade e integração e paz interior,[132] o que permite uma avaliação mais profunda, multidimensional e completa em comparação às escalas tradicionais.[133]

Dada a sua validação transcultural, com excelente consistência interna, sendo válido, fidedigno e com uma abordagem abrangente[48], o WHOQOL-SRPB tem se mostrado uma ferramenta de avaliação valiosa em populações com doenças crônicas[35,36] incluindo as cardiovasculares.[134] Estudo em pacientes com insuficiência cardíaca evidenciou que escores mais altos nas dimensões de espiritualidade, religiosidade e

crenças pessoais estavam associados a maior adesão ao tratamento.[135] Esses achados reforçam a aplicabilidade do instrumento em contextos cardiológicos, evidenciando sua capacidade de captar aspectos espirituais que influenciam diretamente resultados clínicos e comportamentais, o que o caracteriza como uma ferramenta importante para avaliação nesse público.

No entanto, ainda há um vazio na literatura, pois estudos que analisam pacientes cardiovasculares tendem a usar instrumentos genéricos, como WHOQOL-BREF ou SF-36,[91,136-142] mas não o módulo SRPB em sua forma original.[143] Até o momento, não foram identificados estudos publicados que aplicaram o WHOQOL-SRPB em programas estruturados de RC, o que evidencia uma oportunidade importante para utilização dessa ferramenta nessa população.

3.4. TRATAMENTO DA DAC E PAPEL DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

O tratamento da DAC baseia-se em uma abordagem combinada, que envolve terapia farmacológica, cirúrgica, procedimentos cirúrgicos quando indicados, intervenções não farmacológicas e mudança no estilo de vida, como parte do cuidado integral do paciente. Essas estratégias podem influenciar positivamente os desfechos da doença.[51] Embora a RC seja considerada o modelo não farmacológico mais bem estabelecido no manejo da DAC, outras terapias adjuvantes têm sido estudadas nessa população, indicando que são alternativas promissoras associadas a resultados clínicos favoráveis, como melhora da QV, da capacidade funcional, dos sintomas e dos fatores de risco cardiovascular.[144-148]

Embora essas estratégias ainda careçam de evidências robustas de ensaios clínicos randomizados, elas podem auxiliar e atuar como uma abordagem complementar ao tratamento tradicional, desempenhando um papel importante na saúde cardiovascular, apresentando custo reduzido, baixa complexidade, baixo risco de eventos adversos e boa tolerabilidade.[149-152]

Portanto, uma investigação clínica adicional dessas terapias é justificada no manejo da DAC.

3.5. RISOTERAPIA NO CONTEXTO DA SAÚDE CARDIOVASCULAR

A terapia do riso vem sendo cada vez mais empregada como método complementar dentro da área da saúde e na medicina particularmente. Ela constitui uma abordagem não farmacológica para diversas condições crônicas.[153-156] Estudos observacionais documentaram que pacientes com DAC são menos propensos ao riso e tendem a apresentar maiores escores de raiva e hostilidade, sugerindo uma relação inversa entre humor e DAC.[8] Além disso, foi observada uma associação inversa entre a frequência diária do riso e DCV,[9] bem como maior mortalidade por DCV em indivíduos com baixa frequência de riso.[157]

Apesar dos potenciais benefícios da terapia do riso, seus efeitos em pacientes com DCV ainda são pouco compreendidos devido à escassez de estudos bem delineados e controlados que abordem especificamente essa população. No entanto, vários estudos sugerem efeitos benéficos do riso para a saúde cardiovascular, particularmente em indivíduos saudáveis, incluindo melhora da regulação da pressão arterial, frequência cardíaca e da função endotelial, estando associado a redução da tensão muscular, aumento

da oxigenação sanguínea e estimulação cardiovascular.[7,14-16,23,24,158] Além disso, dados experimentais provenientes de um estudo de curta duração indicaram que o riso, quando avaliado de forma aguda, influencia variáveis fisiológicas sem aumentar significativamente o VO_2,[19] o que pode torná-lo uma abordagem segura para pacientes com comprometimento cardiovascular, pois sugere benefícios cardiovasculares sem sobrecarga metabólica.

No entanto, apesar desses resultados positivos, ainda não se pode determinar a aplicação da risoterapia como uma estratégia terapêutica consolidada, pois esses achados são provenientes de respostas agudas do riso, e, por isso, não permitem inferir efeitos de uma intervenção estruturada a mais longo prazo. Nesse cenário, ainda não está claro se a prática regular da risoterapia é capaz de gerar adaptações fisiológicas adicionais na saúde cardiovascular, tanto em populações saudáveis quanto em pacientes com doenças crônicas, como aqueles com DAC. Entre essas adaptações, destacam-se mudanças em marcadores inflamatórios, função endotelial, capacidade funcional e percepção subjetiva de saúde e qualidade de vida — aspectos que foram analisados no presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27: 420–425.
2. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 702473.

3. Neves MS da C, Oliveira MF de. Reabilitação cardíaca precoce em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 2017; 19: 105–110.
4. Cristo D de, Nascimento NP do, Dias AS, et al. Telerreabilitação em Pacientes Cardiopatas: Revisão Sistemática. *Int J Cardiovasc Sci* 2018; 31: 443–450.
5. Hwang MS, Yoo MS. The Effectiveness of a Laughter Therapy Program : Focusing on Depression, Cognitive Function and Pulmonary Function among Elderly Patients. *Journal of Home Health Care Nursing* 2016; 23: 121–128.
6. Noureldein MH, Eid AA. Homeostatic effect of laughter on diabetic cardiovascular complications: The myth turned to fact. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 135: 111–119.
7. Yoshikawa Y, Ohmaki E, Kawahata H, et al. Beneficial effect of laughter therapy on physiological and psychological function in elders. *Nurs Open* 2018; 6: 93–99.
8. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2001; 80: 87–88.
9. Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, et al. Laughter is the Best Medicine? A Cross-Sectional Study of Cardiovascular Disease Among Older Japanese Adults. *J Epidemiol* 2016; 26: 546–552.
10. van der Wal CN, Kok RN. Laughter-inducing therapies: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2019; 232: 473–488.
11. Yim J. Therapeutic Benefits of Laughter in Mental Health: A Theoretical Review. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239: 243–249.
12. Miller M, Fry WF. The Effect of Mirthful Laughter on the Human Cardiovascular System. *Med Hypotheses* 2009; 73: 636.

13. Savage BM, Lujan HL, Thipparthi RR, et al. Humor, laughter, learning, and health! A brief review. *Adv Physiol Educ* 2017; 41: 341–347.
14. Sugawara J, Tarumi T, Tanaka H. Effect of mirthful laughter on vascular function. *Am J Cardiol* 2010; 106: 856–859.
15. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, et al. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosom Med* 2009; 71: 446–453.
16. Miller M, Mangano C, Park Y, et al. Impact of cinematic viewing on endothelial function. *Heart* 2006; 92: 261–262.
17. Bains G, Berk L, Lohman E, et al. Decrease in Inflammation (CRP) and Heart Rate Through Mirthful Laughter. *The FASEB Journal* 2017; 31: 697.7-697.7.
18. Matsuzaki T, Nakajima A, Ishigami S, Tanno M, Yoshino S. Mirthful laughter differentially affects serum pro- and anti-inflammatory cytokine levels depending on disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2006;45(2):182–6.
19. Boone T, Hansen S, Erlandson A. Cardiovascular responses to laughter: a pilot project. Appl Nurs Res. 2000;13(4):204–208.
20. Arnold SV, Spertus JA, Ciechanowski PS, et al. Psychosocial modulators of angina response to myocardial ischemia. *Circulation* 2009; 120: 126–133.
21. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008; 118: 1768–1775.

22. Berk LS, et al. Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. Am J Med Sci. 1989;298(6):390–6.
23. Buchowski MS, Majchrzak KM, Blomquist K, Chen KY, Byrne DW, Bachorowski JA. Energy expenditure of genuine laughter. Int J Obes (Lond). 2007;31(1):131–137.
24. Averill JR. Autonomic response patterns during sadness and mirth. Psychophysiology. 1969;5(4):399–414.
25. Bennett MP, Zeller JM, Rosenberg L, et al. The effect of mirthful laughter on stress and natural killer cell activity. *Altern Ther Health Med* 2003; 9: 38–45.
26. Yovetich NA, Dale JA, Hudak MA. Benefits of humor in reduction of threat -induced anxiety. *Psychol Rep* 1990; 66: 51–58.
27. Dunbar RIM. Laughter and its role in the evolution of human social bonding. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2022; 377: 20210176.
28. Freedland KE, et al. Treatment of depression and inadequate self-care in patients with heart failure: One-year outcomes of a randomized controlled trial. Gen Hosp Psychiatry. 2023;84:82–8.
29. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *American Journal of Cardiology* 1989; 64: 651–654.
30. Coutinho-Myrrha MA, et al. Duke Activity Status Index for cardiovascular diseases: validation of the Portuguese translation. Arq Bras Cardiol. 2014;102(4):383–90.
31. Koch CG, Khandwala F, Cywinski JB, et al. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: A gender analysis using the Duke Activity

Status Index. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 128: 284–295.

32. Sharma KNS, Pailoor S, Choudhary NR, et al. Integrated Yoga Practice in Cardiac Rehabilitation Program: A Randomized Control Trial. *J Altern Complement Med* 2020; 26: 918–927.
33. van Stel HF, Buskens E. Comparison of the SF-6D and the EQ-5D in patients with coronary heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 20.
34. Dehbarez NT, Lynggaard V, May O, et al. Learning and coping strategies versus standard education in cardiac rehabilitation: a cost-utility analysis alongside a randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 422.
35. Rusa SG, Peripato GI, Pavarini SCI, et al. Quality of life/spirituality, religion and personal beliefs of adult and elderly chronic kidney patients under hemodialysis 1. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014; 22: 911–917.
36. Rocha NS da, Fleck MP da A. Avaliação de qualidade de vida e importância dada a espiritualidade/religiosidade/ crenças pessoais (SRPB) em adultos com e sem problemas crônicos de saúde. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* 2011; 38: 19–23.
37. Lucchese FA, Koenig HG. Religion, spirituality and cardiovascular disease: research, clinical implications, and opportunities in Brazil. Braz J Cardiovasc Surg. 2013;28:103–28.
38. Davis EB, et al. Psychological and spiritual outcomes during the COVID-19 pandemic: A prospective longitudinal study of adults with chronic disease. Health Psychol. 2021;40(6):347–56.
39. Lima Horn T, Buhler RP, Cechet R, Zanini M, Silveira AD, Macedo DS, et al. Risoterapia causa aumento do volume sistólico e débito cardíaco em pacientes

com doença arterial coronariana estável [resumo]. Rev Soc Cardiol Estado Rio Gd Sul. 2017; edição especial (Anais do Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – SOCERGS).

40. Krasi G, Precone V, Paolacci S, et al. Genetics and pharmacogenetics in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases. *Acta Biomed* 2019; 90: 7–19.
41. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–2567.
42. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982–3021.
43. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192–2217.
44. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. Arq Bras Cardiol. 2006;86(1):74–82.
45. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381.
46. Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am Heart J* 1966; 71: 196–205.
47. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H2–H12.
48. Panzini RG, Rocha NS, Bandeira DR, Fleck MP. Validação brasileira do Instrumento de Qualidade de Vida/Espiritualidade, Religião e Crenças Pessoais. Rev Saude Publica. 2011;45(1):153-65.

49. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21: 271–292.

50. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, et al. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Ciênc saúde coletiva* 2011; 16: 3103–3110.

51. Nery RM, Zanini M, de Lima JB, Bühler RP, da Silveira AD, Stein R. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: A randomized clinical trial. Am Heart J. junho de 2015;169(6):854–60. doi:10.1016/j.ahj.2015.01.017 PubMed PMID: 26027624.

52. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and sample size for health researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. Clin biomed res [Internet]. 2020 [citado 17 de abril de 2026];247–53. Disponível em: https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/download/109542/pdf

53. Cohen J. Statistical Power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.

54. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407–477.

55. Butnariu LI, Florea L, Badescu MC, et al. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? *Life* 2022; 12: 865.

56. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.

57. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129–2138.

58. Vescio M, Pattini L. Linking coronary artery disease to neurodegenerative diseases through systems genetics. *Front Genet*; 15. Epub ahead of print 25 July 2024.
59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024; 45: 3415–3537.
60. Kopych V, Da Costa ADS, Park K. Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis: Experimental Models and Therapeutics. *Biomater Res 2025*; 29: 0252.
61. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm* 2024; 5: e651.
62. Evans BR, Yerly A, van der Vorst EPC, et al. Inflammatory Mediators in Atherosclerotic Vascular Remodeling. *Front Cardiovasc Med*; 9. Epub ahead of print 4 May 2022.
63. Henein MY, Vancheri S, Longo G, et al. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 12906.
64. Potyka K, Dąbek J. Transcriptional Activity of Tumor Necrosis Factor Alpha Genes and Their Receptors in Patients with Varying Degrees of Coronary Artery Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25: 13102.
65. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3850.
66. Zakynthinos E., Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology* 2009; 53: 317–333.

67. Huo Y, Hafezi-Moghadam A, Ley K. Role of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Fibronectin Connecting Segment-1 in Monocyte Rolling and Adhesion on Early Atherosclerotic Lesions. *Circulation Research* 2000; 87: 153–159.
68. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 191–203.
69. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006; 113: 2335–2362.
70. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3175–3181.
71. Ray A, Ch. Maharana K, Meenakshi S, et al. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review* 2023; 7: 100084.
72. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 168–175.
73. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295.
74. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71B-74B.
75. Heffernan KS, Karas RH, Patvardhan EA, et al. Endothelium-dependent vasodilation is associated with exercise capacity in smokers and non-smokers. *Vasc Med* 2009; 15: 119–125.
76. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of Exercise Testing to Predict Cardiovascular and All-Cause Death in Asymptomatic Women: A 20-Year Follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 2003; 290: 1600–1607.

77. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham risk score. *Circulation* 2004; 110: 1920–1925.
78. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Epub ahead of print December 2001.
79. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *JACC* 2002; 39: 257–265.
80. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111–118.
81. Arena R, Myers J, Williams MA, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. *Circulation*. Epub ahead of print 17 July 2007.
82. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211–277.
83. Cohen-Solal A, Logeart D, Guiti C, et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 931–945.
84. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 139–144.
85. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis* 2014; 5: 109–113.

86. Kaminsky LA, Myers J, Arena R. Determining Cardiorespiratory Fitness With Precision: Compendium of Findings From the FRIEND Registry. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62: 76–82.
87. Zhu W, Tian R-Y, Guo D, et al. Exercise intolerance in patients with chronic coronary syndrome: insights from exercise stress echocardiography. *Front Cardiovasc Med*; 11. Epub ahead of print 28 November 2024.
88. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation*. Epub ahead of print 13 July 2010.
89. Carbone S, Kim Y, Kachur S, et al. Peak oxygen consumption achieved at the end of cardiac rehabilitation predicts long-term survival in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; 8: 361–367.
90. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156: 292–300.
91. Komalasari R, Nurjanah, Yoche MM. Quality of Life of People with Cardiovascular Disease: A Descriptive Study. *Asian Pac Isl Nurs J* 2019; 4: 92–96.
92. Soleimani MA, Zarabadi-Pour S, Huak Chan Y, et al. Factors Associated With Hope and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Nursing Research* 2022; 30: e200.
93. Kaambwa B, Gesesew HA, Horsfall M, et al. Quality of Life Changes in Acute Coronary Syndromes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 6889.
94. Conradie A, Atherton J, Chowdhury E, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) and the Effect on Outcome in Patients Presenting with Coronary

Artery Disease and Treated with Percutaneous Coronary Intervention (PCI): Differences Noted by Sex and Age. *J Clin Med* 2022; 11: 5231.

95. Wang L, Poder TG. A systematic review of SF-6D health state valuation studies. *Journal of Medical Economics* 2023; 26: 584–593.
96. Stone JA, Arthur HM, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation Guidelines Writing Group. Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and cardiovascular disease prevention, second edition, 2004: executive summary. *Can J Cardiol* 2005; 21 Suppl D: 3D-19D.
97. Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *The Lancet* 2018; 391: 2631–2640.
98. Tang WHW, Topol EJ, Fan Y, et al. Prognostic Value of Estimated Functional Capacity Incremental to Cardiac Biomarkers in Stable Cardiac Patients. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000960.
99. Dewar A, Tetlow N, Stephens R, et al. The Duke Activity Status Index compared with cardiopulmonary exercise testing in patients undergoing pre-operative assessment for cancer surgery. *Anaesthesia* 2023; 78: 1505-1506.
100. Ferguson M, Shulman M. Cardiopulmonary Exercise Testing and Other Tests of Functional Capacity. *Curr Anesthesiol Rep* 2022; 12: 26–33.
101. Cruz RR, Yape I. Accuracy of the Six-Minute Walk Test and Duke Activity Status Index in Determining Improvement of Functional Capacity Among Adult Patients Enrolled in Cardiac Rehabilitation. *PJC* 2018; 46: 73–78.
102. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL. Atherosclerosis and Other Related-Arterial Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*; 24. Epub ahead of print 20 June 2023.

103.Oxman TE, Freeman DH, Manheimer ED. Lack of social participation or religious strength and comfort as risk factors for death after cardiac surgery in the elderly. *Psychosom Med* 1995; 57: 5–15.

104.Murray SA, Kendall M, Boyd K, et al. Exploring the spiritual needs of people dying of lung cancer or heart failure: a prospective qualitative interview study of patients and their carers. *Palliat Med* 2004; 18: 39–45.

105.Cilona L, Veronese N, Lalicata D, et al. Spirituality and heart failure: a systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2023; 35: 2355–2361.

106.Das A, Nairn S. Religious Attendance and Physiological Problems in Late Life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016; 71: 291–308.

107.Nazarzadeh M, Sarokhani M, Sayehmiri K. The Relationship Between Religious Attitudes, Fear of Death and Dying with General Health Condition: A Survey in College Students. *J Relig Health* 2015; 54: 1672–1680.

108.Hemmati R, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Religion, Spirituality and Risk of Coronary Heart Disease: A Matched Case-Control Study and Meta-Analysis. *J Relig Health* 2019; 58: 1203–1216.

109.Comstock GW. Fatal arteriosclerotic heart disease, water hardness at home, and socioeconomic characteristics. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 1–10.

110.Friedlander Y, Kark JD, Stein Y. Religious orthodoxy and myocardial infarction in Jerusalem--a case control study. *Int J Cardiol* 1986; 10: 33–41.

111.Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993; 82: 100–121.

112. Zamarra JW, Schneider RH, Besseghini I, et al. Usefulness of the transcendental meditation program in the treatment of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 867–870.

113. Gupta R, Prakash H, Gupta VP, et al. Prevalence and determinants of coronary heart disease in a rural population of India. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 203–209.

114. Obisesan T, Livingston I, Trulear HD, et al. Frequency of attendance at religious services, cardiovascular disease, metabolic risk factors and dietary intake in Americans: an age-stratified exploratory analysis. *Int J Psychiatry Med* 2006; 36: 435–448.

115. Berntson GG, Norman GJ, Hawkley LC, et al. Spirituality and Autonomic Cardiac Control. *Ann Behav Med* 2008; 35: 198–208.

116.Burazeri G, Goda A, Kark JD. Religious observance and acute coronary syndrome in predominantly Muslim Albania: a population-based case-control study in Tirana. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 937–945.

117. Horne BD, May HT, Anderson JL, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 102: 814–819.

118. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 421–427.

119.Contrada RJ, Goyal TM, Cather C, et al. Psychosocial factors in outcomes of heart surgery: the impact of religious involvement and depressive symptoms. *Health Psychol* 2004; 23: 227–238.

120. Ai AL, Wink P, Tice TN, et al. Prayer and reverence in naturalistic, aesthetic, and socio-moral contexts predicted fewer complications following coronary artery bypass. *J Behav Med* 2009; 32: 570–581.

121. Trevino, K.M., McConnell, T.R. Religiosity and Religious Coping in Patients with Cardiovascular Disease: Change over Time and Associations with Illness Adjustment. *J Relig Health* 2014; 53: 1907–1917.

122. Koenig HG. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. *ISRN Psychiatry* 2012; 2012: 278730.

123. Précoma DB, Oliveira GMMD, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Epub ahead of print 2019.

124. Nadarajah S, Berger AM, Thomas SA. Current status of spirituality in cardiac rehabilitation programs: a review of literature. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33: 135–143.

125. Hebert RS, Jenckes MW, Ford DE, et al. Patient perspectives on spirituality and the patient-physician relationship. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 685–692.

126. Novack DH, Volk G, Drossman DA, et al. Medical interviewing and interpersonal skills teaching in US medical schools. Progress, problems, and promise. *JAMA* 1993; 269: 2101–2105.

127. Williamson P, Beitman BD, Katon W. Beliefs that foster physician avoidance of psychosocial aspects of health care. *J Fam Pract* 1981; 13: 999–1003.

128. Maugans TA, Wadland WC. Religion and family medicine: a survey of physicians and patients. *J Fam Pract* 1991; 32: 210–213.

129. Skevington SM, Gunson KS, O'Connell KA. Introducing the WHOQOL-SRPB BREF: developing a short-form instrument for assessing spiritual, religious and personal beliefs within quality of life. *Qual Life Res* 2013; 22: 1073–1083.

130. Fleck MP, Skevington S. Explaining the meaning of the WHOQOL-SRPB. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* 2007; 34: 146–149.

131. Grover S, Shah R, Kulhara P. Validation of Hindi Translation of SRPB Facets of WHOQOL-SRPB Scale. *Indian J Psychol Med* 2013; 35: 358–363.

132. WHOQOL SRPB Group. A cross-cultural study of spirituality, religion, and personal beliefs as components of quality of life. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1486–1497.

133. O'Connell KA, Skevington SM. Spiritual, religious, and personal beliefs are important and distinctive to assessing quality of life in health: a comparison of theoretical models. *Br J Health Psychol* 2010; 15: 729–748.

134. Pucciarelli G, Årestedt K, Simeone S, et al. Psychometric characteristics of the WHOQOL-SRPB Scale in a population of stroke survivors and caregivers. *Qual Life Res* 2020; 29: 1973–1985.

135. Alvarez JS, Goldraich LA, Nunes AH, et al. Association between Spirituality and Adherence to Management in Outpatients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106: 491–501.

136. Najafi M, Sheikhvatan M, Montazeri A, et al. Reliability of World Health Organization's Quality of Life-BREF versus Short Form 36 Health Survey questionnaires for assessment of quality of life in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10: 316–321.

137. Cruz LN, Camey SA, Fleck MP, et al. World Health Organization quality of life instrument-brief and Short Form-36 in patients with coronary artery disease:

do they measure similar quality of life concepts? *Psychol Health Med* 2009; 14: 619–628.

138. Song D, Liu D, Yang M, et al. Quality of life in elderly patients with Neuro-co-Cardiological Diseases: Rasch analysis and confirmatory factor analysis of WHOQOL-BREF and SF-36 instruments. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2024; 116: 105172.

139. Najafi M, Sheikhvatan, MD M, Montazeri A. Quality of life-associated factors among patients undergoing coronary artery bypass surgery as measured using the WHOQOL-BREF. *Cardiovasc J Afr* 2009; 20: 284–289.

140. Aguiar MIF de, Farias DR, Pinheiro ML, et al. Quality of life of patients that had a heart transplant: application of Whoqol-Bref scale. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 60–68.

141. Martínez-Quintana E, Estupiñán-León H, Rojas-Brito AB, et al. Evaluation of quality of life in patients with congenital heart disease: an observational case control study. *Am J Cardiovasc Dis* 2021; 11: 73–79.

142. Alzahrani A, Alqahtani A, Saleh A, et al. Quality of life of cardiac outpatients with and without psychiatric disorders: a cross-sectional study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2022; 58: 10.

143. Fleck MP da A, Borges ZN, Bolognesi G, et al. Desenvolvimento do WHOQOL, módulo espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais. *Rev Saúde Pública* 2003; 37: 446–455.

144. Li J, Gao X, Hao X, et al. Yoga for secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2021; 57: 102643.

145. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 247–259.

146. Nie Y, Wang N, Chi M, et al. Effects of psychological interventions on clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2024; 187: 111938.

147. Abdul Manan H, Mir IA, Humayra S, et al. Effect of mindfulness-based interventions on anxiety, depression, and stress in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychol* 2024; 15: 1435243.

148. Nery RM, Zanini M, Ferrari JN, et al. Tai Chi Chuan como Reabilitação Cardíaca na Doença Arterial Coronária: Revisão Sistemática. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102: 588–592.

149. DiCaro MV, Ogurek I, Tak N, et al. Optimizing Cardiovascular Health: A Narrative Review of Lifestyle, Psychobehavioral, and Alternative Strategies for Management and Prevention. *Heart and Mind* 2025; 9: 29.

150. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e763–e783.

151. Nery RM, Zanini M, De Lima JB, et al. Tai Chi Chuan improves functional capacity after myocardial infarction: A randomized clinical trial. *American Heart Journal* 2015; 169: 854–860.

152. Lan C, Chen S-Y, Lai J-S, et al. The effect of Tai Chi on cardiorespiratory function in patients with coronary artery bypass surgery. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1999; 31: 634.

153. Sun X, Zhang J, Wang Y, et al. The impact of humor therapy on people suffering from depression or anxiety: An integrative literature review. *Brain Behav* 2023; 13: e3108.

154. Shi H, Wu Y, Wang L, et al. Effects of Laughter Therapy on Improving Negative Emotions Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology* 2024; 102: 343–353.

155.Kumar VR, Mohan MVR, Kumar GV, et al. Laughter therapy in diabetes. *J Pak Med Assoc* 2021; 71: 1696–1697.

156. Hirosaki M, Ohira T, Wu Y, et al. Laughter yoga as an enjoyable therapeutic approach for glycemic control in individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1148468.

157. Sakurada K, Konta T, Watanabe M, et al. Associations of Frequency of Laughter With Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Incidence in a General Population: Findings From the Yamagata Study. *J Epidemiol* 2020; 30: 188–193.

158. Bennett PN, Parsons T, Ben-Moshe R, et al. Intradialytic Laughter Yoga therapy for haemodialysis patients: a pre-post intervention feasibility study. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 176.

4 ARTIGO I

Beyond Humor: Laughter as Cardiovascular Stimulus

Autores:

Ricardo Stein
Cleidiane Andrade
Filipe Ferrari

Estudo aceito para publicação no **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**

Fator de Impacto: 1,9

VIEWPOINT

Beyond Humor: Laughter as a Cardiovascular Stimulus

Authors:
Ricardo Stein[1,2,3], Cleidiane Andrade[1,2], Filipe Ferrari[1,2].

[1] Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

[2] Exercise Cardiology Research Group (CardioEx), Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre, RS, Brazil

[3] Associate Professor of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Why Laughter Matters for the Cardiovascular System

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of mortality worldwide,[1] despite substantial advances in pharmacological and interventional therapies. In this context, non-pharmacological strategies that are low-cost, scalable, and accessible have attracted growing interest. Laughter therapy (LT), traditionally associated with psychological well-being, has emerged as a potential adjunctive physiological stimulus capable of eliciting measurable cardiovascular responses.[2-5]

Observational data suggest that individuals with coronary artery disease (CAD) laugh less frequently and exhibit higher levels of anger and hostility – psychological traits associated with adverse cardiovascular outcomes.[6] Moreover, lower daily laughter frequency has been linked to increased CVD incidence and mortality.[7,8] While these associations do not establish causality, they raise an important physiological question: can laughter itself act as a meaningful cardiovascular stimulus? The hypothesized physiological pathways through which LT may influence autonomic regulation, hemodynamics, and vascular function are summarized in the **Figure 1**.

We argue that laughter should no longer be viewed solely as an emotional or behavioral phenomenon. Instead, available evidence supports the concept of laughter as a low-intensity cardiovascular stressor, capable of modulating autonomic balance, vascular function, and hemodynamics through mechanisms that partially resemble those observed during light physical activity.[9]

Literature Scope and Perspective

This Viewpoint is based on a narrative appraisal of the available literature examining laughter-related cardiovascular responses. Rather than aiming for exhaustive coverage, we focused on representative experimental and exploratory clinical studies that illustrate key physiological concepts and recurring findings across different settings. Study selection was guided by relevance to cardiovascular mechanisms and contribution to the conceptual framework discussed herein.

Consistent with the Viewpoint format, no formal systematic search strategy or risk of bias assessment was applied, and the possibility of selection bias cannot be excluded. Accordingly, the cited evidence should be interpreted as illustrative and hypothesis-generating, rather than definitive or comprehensive.

Laughter as a Low-Intensity Cardiovascular Stressor

Laughter involves coordinated activation of facial, respiratory, thoracic, and abdominal muscles, resulting in rhythmic respiratory cycles and transient increases in intrathoracic pressure. This muscular and respiratory engagement is associated with acute cardiovascular stimulation, most consistently reflected by transient increases in heart rate (HR) and cardiac output.[10]

Experimental studies have shown that episodes of spontaneous laughter during comedy viewing can increase HR by approximately 20%, with responses proportional to laughter duration and intensity.[9] These changes are comparable to those observed during mild-to-moderate physical activity[9] and appear to be influenced by social context, as laughter tends to be more frequent and intense when individuals are exposed to humorous stimuli in familiar or socially engaging environments.[11]

Simulated laughter, characterized by intentional and repetitive laughter without emotional triggers, often induces more pronounced cardiovascular responses.[12] This likely reflects greater respiratory frequency and muscular engagement, reinforcing the concept that the physiological act of laughing, rather than humor perception alone, drives these effects.

From an autonomic standpoint, laughter represents a high-arousal state characterized by sympathetic activation and parasympathetic withdrawal, followed by a recovery phase marked by enhanced parasympathetic activity.[13] Respiratory sinus arrhythmia plays a central role in this process, coupling respiratory cycles with HR variability and potentially optimizing gas exchange. This autonomic pattern closely resembles that observed during light aerobic exercise.[14-17]

Over longer periods, repeated laughter exposure has been associated with reductions in resting HR and stress hormone levels, suggesting a shift toward improved autonomic balance. Collectively, these observations support the hypothesis that laughter may exert both acute stimulatory and long-term regulatory cardiovascular effects.

Vascular and Hemodynamic Effects: Beyond Emotion

Beyond autonomic modulation, LT has been associated with consistent, albeit short-lived, effects on vascular function. Crossover trials using flow-mediated dilation (FMD) have shown that exposure to comedy films can acutely improve endothelium-dependent vasodilation,[18,19] with magnitudes comparable to those observed after aerobic exercise.[20,21]

These vascular responses are thought to be mediated by increased shear stress resulting from laughter-induced elevations in cardiac output and blood flow, potentially stimulating nitric oxide release. Additional mechanisms may include reductions in vasoconstrictive neuroendocrine mediators and activation of endorphin-related pathways that could further enhance endothelial function.

Laughter has also been associated with short-term reductions in arterial stiffness, as assessed by pulse wave velocity, and favorable changes in biomarkers of endothelial injury.[22] Importantly, these effects appear to dissipate within hours to days, particularly in young, healthy individuals, underscoring their predominantly acute nature.

However, transient does not mean trivial. Acute vascular responses to exercise are similarly short-lived unless reinforced by regular training. This parallel raises a critical and underexplored question: could repeated laughter exposure induce cumulative vascular adaptations over time? While long-term data remain limited, emerging evidence suggests that this hypothesis warrants systematic investigation, particularly in populations with endothelial dysfunction.

Metabolic Demand and Functional Capacity

Despite its cardiovascular effects, LT appears to impose a relatively low metabolic demand. Studies assessing oxygen consumption (VO_2) during laughter have reported minimal or no increases, with energy expenditure comparable to that of light daily activities.[9,23] This apparent dissociation between central hemodynamic stimulation and peripheral oxygen extraction is consistent with the notion that laughter may increase cardiac output without substantially increasing metabolic load.

This characteristic may be particularly relevant in clinical populations with limited exercise tolerance. Preliminary data suggest that repeated laughter-based exposure may induce modest physiological responses related to cardiovascular regulation in selected clinical populations;[24,25] however, these observations derive from small exploratory studies and must be interpreted with caution.

From a physiological perspective, LT may therefore occupy a distinctive niche, providing cardiovascular stimulation sufficient to elicit adaptive responses while remaining accessible to individuals unable to engage in structured exercise programs.

What Laughter Does Not Replace: Key Differences from Physical Exercise

Although parallels between laughter-induced cardiovascular responses and light physical activity are useful from a physiological perspective, it is essential to emphasize that laughter-based interventions do not replicate the core training principles of structured exercise, Laughter lacks progressive overload, produces a substantially lower and less sustained metabolic stimulus, and does not promote musculoskeletal adaptations such as improvements in strength, endurance, or skeletal muscle oxidative capacity.

Moreover, exercise training induces well-established central and peripheral adaptations, including improvements in mitochondrial function, muscle capillarization and insulin sensitivity, which have not been demonstrated with LT. Accordingly, any comparison with physical exercise should be interpreted strictly as a physiological analogy rather than a functional or therapeutic equivalence. Laughter should therefore be viewed, at most, as a complementary physiological stimulus, not as a substitute for structured physical activity or exercise-based rehabilitation.

Clinical Meaning: Who Might Benefit?

From a conceptual standpoint, there is currently no evidence that LT improves hard cardiovascular outcomes, such as cardiovascular events or mortality, and available data should be interpreted as exploratory physiological signals. Most physiological evidence derives from studies conducted in healthy individuals or small exploratory samples, and extrapolation to patients with established cardiovascular disease, older adults, or individuals with functional limitations therefore remains hypothetical.

In this context, LT has been conceptually discussed as potential adjunctive stimuli for cardiovascular engagement in populations with limited exercise tolerance. However, such considerations are theoretical and should not be interpreted as practice recommendations, particularly in the absence of dedicated clinical trials evaluating safety, feasibility, and efficacy in high-risk populations.

Importantly, LT should be viewed as a physiological stimulus rather than as a therapeutic intervention, and any overlap with exercise-related pathways should not be interpreted as functional equivalence.

What We Still Do Not Know

Despite encouraging findings, important knowledge gaps remain. Optimal protocols regarding the frequency, duration, and mode of laughter induction have not been established. Long-term cardiovascular outcomes have not been adequately studied, and data in high-risk or multimorbid populations remain limited.

Moreover, dose-response relationships and potential interactions with conventional exercise training have yet to be explored. Addressing these gaps will be essential before LT can be considered for evaluation in structured cardiovascular prevention or rehabilitation programs.

Conceptual Distinction Between Laughter as a Physiological Stimulus and as a Therapeutic Intervention

It is important to clearly distinguish laughter as a physiological phenomenon from laughter-based interventions proposed as therapeutic strategies. Spontaneous laughter represents a naturally occurring emotional and behavioral response, typically embedded in social interaction, whereas simulated laughter involves voluntary motor patterns. of laughter without an external humorous trigger. Structured LT programs, in turn, combine elements of simulated laughter, breathing techniques, and group dynamics within a predefined protocol and are often framed as behavioral interventions.

Most of the available physiological evidence relates to acute responses to laughter episodes, including transient modulation of autonomic activity, vascular function, and hemodynamic parameters. In contrast, the notion of LT as a sustained therapeutic intervention remains largely hypothetical, as longitudinal data demonstrating durable physiological adaptations or clinical benefit are scarce. Accordingly, existing findings should be interpreted primarily as evidence of a physiological stimulus rather than proof of therapeutic efficacy.

Methodological Considerations and Limitations

Despite the physiological plausibility and internal coherence of the available findings, the current body of evidence supporting LT-induced cardiovascular effects is subject to important methodological limitations that warrant cautious interpretation. Most studies are characterized by small sample sizes, short intervention periods, and limited statistical power, increasing susceptibility to random error and overestimation of effects. Blinding is inherently challenging in LT, raising the possibility of expectation and Hawthorne effects, particularly in socially interactive settings. In addition, there is substantial heterogeneity in laughter-induction protocols, ranging from spontaneous or simulated laughter to structured LT programs, with marked variability in session duration, frequency, intensity, and social context.

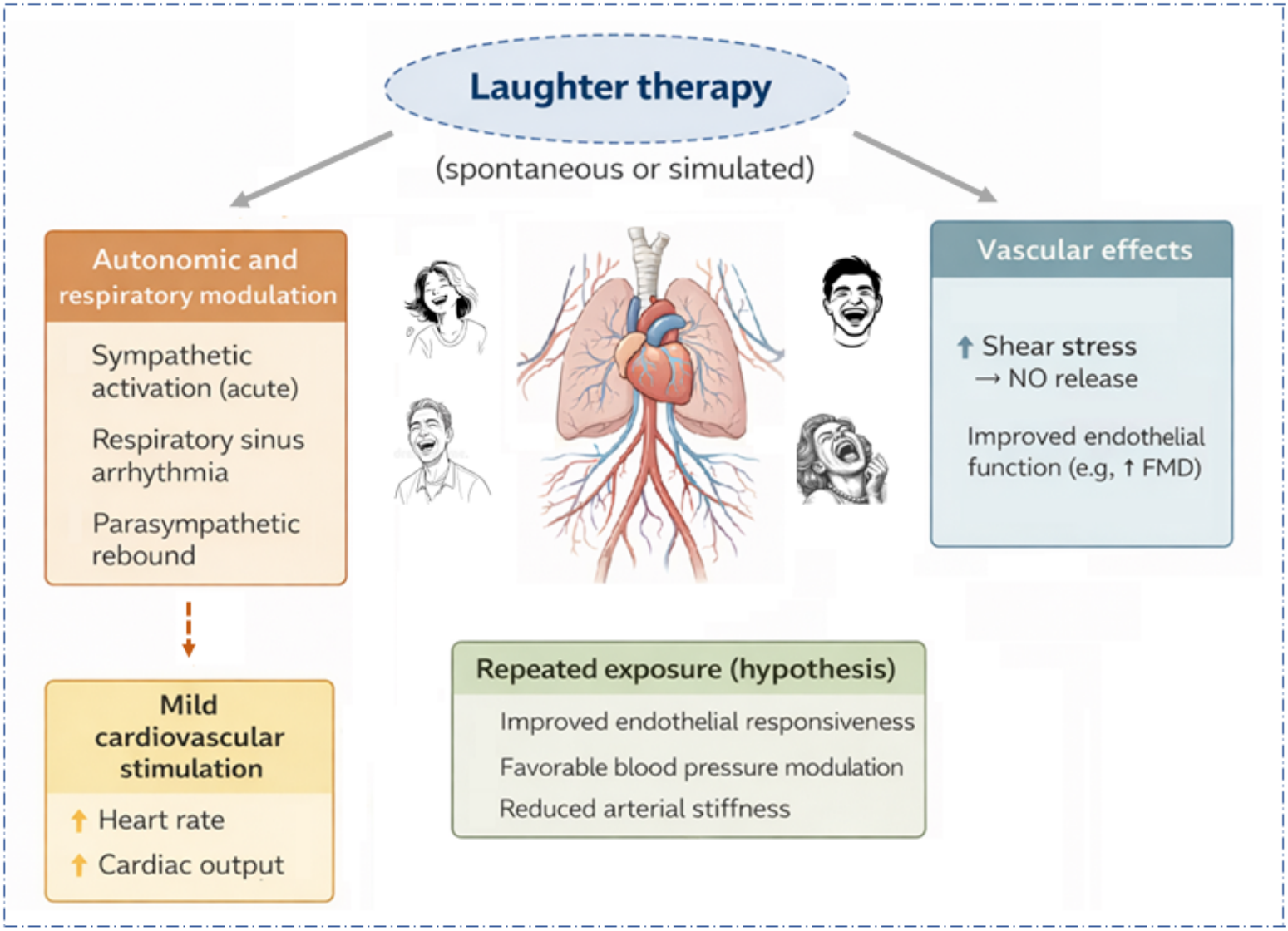
The absence of active control groups in several studies further limits causal inference, while difficulties in objectively standardizing laughter intensity and quantifying dose-response relationships remain unresolved. Finally, potential publication bias cannot be excluded, given the predominance of small exploratory and pilot studies reporting favorable physiological responses. Collectively, these limitations underscore that current

evidence should be viewed as hypothesis-generating rather than confirmatory, and that extrapolation to clinical outcomes or therapeutic effectiveness requires dedicated, well-controlled trials.

Conclusion

In light of the methodological limitations of the existing literature, available evidence is consistent with the view that LT may function as a low-intensity cardiovascular stimulus capable of modulating autonomic activity, vascular function, and hemodynamics without substantially increasing metabolic demand. While current data remain limited, emerging findings suggest that regular laughter exposure may offer physiologically plausible benefits, particularly for individuals with restricted exercise capacity. We argue that laughter merits consideration as a conceptual complementary approach within cardiovascular prevention discourse and research and warrants rigorous investigation in future clinical trials.

Figure 1. Proposed mechanisms linking laughter therapy with cardiovascular benefits.



Conceptual framework illustrating laughter therapy (spontaneous or simulated) as a potential low-intensity cardiovascular stimulus. Laughter may induce acute autonomic and respiratory modulation, characterized by transient sympathetic activation, respiratory sinus arrhythmia, and subsequent parasympathetic rebound. These responses may lead to mild increases in heart rate and cardiac output, along with vascular shear stress and nitric oxide release, contributing to short-term improvements in endothelial function. Repeated exposure is hypothesized to enhance endothelial responsiveness, favorably modulate blood pressure, and reduce arterial stiffness.

Authors' contributions

Study conception and design: R.S., C.S.A., F.F.; data acquisition: R.S., C.S.A., F.F.; data interpretation: R.S., C.S.A., F.F.; critical revision of the manuscript for intellectual content: R.S., F.F.

Funding Source

None.

Conflict of interest

The authors declare no potential conflicts of interest concerning the research, authorship, and/or publication of this study. Ricardo Stein is an Established Investigator of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPQ), Brasília, Brazil.

References

1. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2980–2981.
2. Sun X, Zhang J, Wang Y, Zhang X, Li S, Qu Z, et al. The impact of humor therapy on people suffering from depression or anxiety: An integrative literature review. Brain Behav. 2023;13(9):e3108.
3. Shi H, Wu Y, Wang L, Zhou X, Li F. Effects of Laughter Therapy on Improving Negative Emotions Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncology. 2024;102(4):343–353.
4. Kumar VR, Mohan MVR, Kumar GV, Kalra S. Laughter therapy in diabetes. J Pak Med Assoc. 2021;71(6):1696–1697.

5. Hirosaki M, Ohira T, Wu Y, Eguchi E, Shirai K, Imano H, et al. Laughter yoga as an enjoyable therapeutic approach for glycemic control in individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. Front Endocrinol (Lausanne).2023;14:1148468.
6. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. Int J Cardiol. 2001;80(1):87–88.
7. Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, Kondo K, Shirai K, Kondo N. Laughter is the Best Medicine? A Cross-Sectional Study of Cardiovascular Disease Among Older Japanese Adults. J Epidemiol. 2016;26(10):546–552.
8. Sakurada K, Konta T, Watanabe M, Ishizawa K, Ueno Y, Yamashita H, et al. Associations of Frequency of Laughter With Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Incidence in a General Population: Findings From the Yamagata Study. J Epidemiol. 2020;30(4):188–193.
9. Buchowski MS, Majchrzak KM, Blomquist K, Chen KY, Byrne DW, Bachorowski JA. Energy expenditure of genuine laughter. Int J Obes (Lond). 2007;31(1):131–137.
10. Sugawara J, Tarumi T, Tanaka H. Effect of mirthful laughter on vascular function. Am J Cardiol. 2010;106(6):856–859.
11. Owren MJ, Bachorowski JA. Reconsidering the Evolution of Nonlinguistic Communication: The Case of Laughter. J Nonverbal Behav. 2003;27(3):183–200.
12. Law MM, Broadbent EA, Sollers JJ. A comparison of the cardiovascular effects of simulated and spontaneous laughter. Complement Ther Med. 2018;37:103–109.

13. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of Laughing and Weeping on Mood and Heart Rate Variability. J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2002;21(3):159–165.
14. Christensen NJ, Brandsborg O. The relationship between plasma catecholamine concentration and pulse rate during exercise and standing. Eur J Clin Invest. 1973;3(4):299–306.
15. Sun JC, Eiken O, Mekjavic IB. Autonomic nervous control of heart rate during blood-flow restricted exercise in man. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1993;66(3):202–206.
16. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. Circ Res. 1966;19:400–411.
17. Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. J Appl Physiol (1985). 1991;71(3):1136–1142.
18. Miller M, Mangano C, Park Y, Goel R, Plotnick GD, Vogel RA. Impact of cinematic viewing on endothelial function. Heart. 2006;92(2):261–262.
19. Silveira AD, Buhler RP, Oliveira RC, Horn TL, Zanini M, Nery RM, et al. An Isolated 30-Minute Comedy Session Increases Systolic Volume and Cardiac Output in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. Eur J Prev Cardiol. 2019;26 (1Suppl 1):S1:S51. doi: 10.1177/2047487319860046.
20. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. Am J Cardiol. 1996;77(1):37–40.

21. Rywik TM, Blackman MR, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink RC, Cottrell EH, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. J Appl Physiol (1985). 1999;87(6):2136–2142.
22. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Baou K, et al. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. Psychosom Med. 2009;71(4):446–453.
23. Boone T, Hansen S, Erlandson A. Cardiovascular responses to laughter: a pilot project. Appl Nurs Res. 2000;13(4):204–208.
24. Saffi M, Franzoni L, Nery R, Da Silveira AD, Andrade C, Carvalho G, Stein R; CardioEx. Laughter therapy cardiac rehabilitation in patients with stable coronary artery disease: a randomized clinical trial. European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2593, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2593.
25. Silveira AD, Buhler RP, Oliveira RC, Horn TL, Zanini M, Nery RM, et al. An Isolated 30-Minute Comedy Session Increases Systolic Volume and Cardiac Output in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. Eur J Prev Cardiol. 2019;26 (1Suppl 1):S1:S51. doi: 10.1177/2047487319860046.

Corresponding Author:

Professor Ricardo Stein, MD, ScD
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Largo Eduardo Zaccaro Faraco, Rua Ramiro Barcelos 2350
Postal Code: 90035-903, Porto Alegre, RS – Brazil.
E-mail: rstein@cardiol.br

5 ARTIGO II

Laughter Therapy is Associated with Improves Cardiorespiratory Fitness in Stable Coronary Artery Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial

Autores:

Cleidiane da Silva Andrade
Rosane Maria Nery
Stephanie Bastos da Motta
Leandro Tolfo Franzoni
Marco Aurélio Lumertz Saffi
Anderson Donelli da Silveira
Hugo Bock
Filipe Ferrari
Ricardo Stein

Estudo submetido e atualmente em processo de revisão. O Conteúdo integral foi suprimido da versão disponibilizada publicamente, conforme orientação institucional para artigos ainda não publicados.

ORIGINAL ARTICLE

Laughter Therapy is Associated with Improved Cardiorespiratory Fitness in Stable Coronary Artery Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial

Running Title: *Laughter Therapy in Coronary Artery Disease Patients*

Authors and affiliations:

Cleidiane da Silva Andrade[1,2], Rosane Maria Nery[2,3], Stephanie Bastos da Motta[1], Leandro Tolfo Franzoni[2], Marco Aurélio Lumertz Saffi[1,2,3], Anderson Donelli da Silveira[1,2,3], Hugo Bock[3], Filipe Ferrari[1,2], Ricardo Stein[1,2,4]

[1] Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

[2] Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CardioEx – HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

[3] Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

[4] Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

E-mail: rstein@cardiol.br (RS)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um programa estruturado de terapia do riso, como estratégia não farmacológica, associou-se a uma melhora na capacidade funcional nesta amostra em pacientes cardiopatas isquêmicos estáveis, evidenciada pelo aumento do VO_2pico no TCPE e por uma tendência de melhora subjetiva avaliada pelo DASI. Esses achados sugerem que a intervenção pode ser uma estratégia complementar na RC. No entanto, não foram observadas alterações significativas na função endotelial nem nos níveis de marcadores inflamatórios, fato esse que nos causou surpresa.

Embora o aumento observado no VO2pico possa ser clinicamente relevante, a ausência de alterações significativas nos desfechos secundários — somada ao tamanho reduzido da amostra, aos desequilíbrios basais e a potenciais fatores de confusão comportamentais — limita a inferência de causalidade.

Os escores de espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais, bem como os de qualidade de vida global, permaneceram estáveis ao longo do estudo, indicando preservação dos aspectos espirituais, existenciais, psicossociais e da percepção global de saúde.

Apesar das limitações apresentadas, os dados deste estudo trazem implicações relevantes para a área, ao ampliar o conhecimento sobre a aplicação da risoterapia em pacientes com cardiopatia isquêmica estáveis. A investigação contribui para uma melhor compreensão dos efeitos dessa intervenção nessa população, reconhecendo seus potenciais benefícios cardiovasculares, sobretudo no domínio funcional. Dessa forma, a risoterapia mostrou-se bem

tolerada e potencialmente benéfica na dimensão funcional, sem repercussões negativas sobre os domínios biológicos, psicossociais, espirituais e de bem-estar avaliados.

Até onde se sabe, este é o primeiro ensaio clínico piloto randomizado a investigar, de forma integrada e longitudinal, a função vascular, biomarcadores inflamatórios, aspectos psicossociais e espirituais, além do VO_2pico, após intervenção com risoterapia em indivíduos com cardiopatia isquêmica estável.

Estes resultados devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses, justificando a necessidade de confirmação em estudos multicêntricos maiores e bem controlados. que investiguem se maior número de sessões, maior duração ou frequência da intervenção com o riso podem modificar os desfechos observados. Pesquisas futuras devem buscar esclarecer os mecanismos subjacentes e definir o papel da terapia do riso no âmbito de estratégias abrangentes de reabilitação cardiovascular.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: EFEITOS DA RISOTERAPIA ASSOCIADA À REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR E METABÓLICA EM CARDIOPATAS ISQUÊMICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Gostaríamos de incluir o Sr.(a) em um estudo cujo objetivo é avaliar os efeitos de um programa de risoterapia sobre função cardiopulmonar, parâmetros endoteliais, ritmo cardíaco, tolerância ao exercício, função pulmonar, pressão arterial e parâmetros bioquímicos. Também sobre a qualidade de vida, humor, espiritualidade e sexualidade, em pacientes cardiopatas isquêmicos estáveis. Nesse trabalho existirão 2 grupos distintos:

Grupo I - intervenção: após a aula de alongamentos os pacientes deste grupo assistirão a um filme de comédia que não ultrapassará a 30 minutos.

Grupo II - controle: após a aula de alongamentos os pacientes deste grupo assistirão a um filme de documentário que não ultrapassará a 30 minutos.

Antes e após cada sessão de exercício, será verificada frequência cardíaca e a pressão arterial.

Todos os pacientes receberão orientações relacionadas à saúde e controle dos fatores de risco cardiovascular.

As aulas serão ministradas no Serviço de Fisiatria e Reabilitação.

Antes de iniciar o programa, serão realizados os testes de linha de base pelo mesmo avaliador, são eles: um questionário estruturado com informações sobre fatores demográficos, clínicos e antropométricos. Cujo preenchimento deve durar em torno de 15 minutos. Será realizado um teste de esforço máximo numa esteira rolante, com acompanhamento médico, no início do estudo e ao final do mesmo, tal teste dura em torno de 15 minutos. Será aplicado um questionário de qualidade de vida e um instrumento que avalia espiritualidade, por uma psicóloga membro do grupo CardioEx, que deve durar em torno de 30 minutos. Serão realizados exames laboratoriais para coleta de sangue em dois momentos, no início do estudo e ao final do mesmo, será armazenada uma amostra de sangue para posterior avaliação. O grupo do qual o (a) Sr (a) fará parte será sorteado. Todos receberão uma palestra inicial sobre hábitos de saúde.

Quanto aos riscos do treinamento, os pacientes podem vir a ter dor no peito, tontura, mal súbito e riscos outros inerentes a prática de atividade física, como problemas osteomusculares. Se o (a) Sr (a) apresentar algum dos sintomas acima será encaminhado à emergência desse hospital. O exame de sangue pode deixar um pouco roxo o local o que passará em alguns dias. Em relação aos questionários de qualidade de vida, ansiedade, depressão, sexualidade e espiritualidade, pode haver desconforto em responder alguma questão.

Os instrumentos serão aplicados no momento da avaliação inicial e após 12 semanas de acompanhamento.

Será garantido o direito a qualquer pergunta relacionada à pesquisa, bem como o direito à total confidencialidade. Além disso, você poderá abandonar o experimento sem que isso acarrete qualquer prejuízo ao seu atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Declaro que fui esclarecido (a), de forma clara e detalhada, sem constrangimento e sem ser obrigado(a) a participar: dos objetivos; da justificativa; das avaliações as quais serei submetido. Do risco e, dos benefícios do presente Projeto de Pesquisa. Também fui informado sobre:
1- A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca do que será realizado. Dos riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.
2- A liberdade de deixar de participar do estudo sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento no HCPA ou Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Que o mesmo não tem nenhum custo para mim, não havendo nenhum ressarcimento.
3- A segurança de que não serei identificado (a) e que nenhuma informação que eu apresentar durante as entrevistas serão transmitidas a terceiros.

4. 4- Que o pesquisador responsável é o Dr. Ricardo Stein.
5. 5- Se eu apresentar qualquer dúvida posso entrar em contato com a Profa Rosane Maria Nery no Serviço de Fisiatria e Reabilitação, setor de Educação Física, térreo zona 2, pelo número 33597634. Para esclarecimentos éticos no CEP HCPA fone 33598304.
   6- A assinatura do paciente neste termo de consentimento informado dá pleno consentimento para a utilização dos dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a privacidade do paciente.
   7- Estou ciente de que o presente termo é assinado em duas vias ficando uma com o participante e outra com o pesquisador responsável.

Porto Alegre, _____de _____de 20___.

Nome e assinatura do Paciente:

Nome e assinatura do Pesquisador:

APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE RS	**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE** **EFEITOS DA RISOTERAPIA ASSOCIADA À REABILITAÇÃO CARDIOPULMONAR E METABÓLICA EM CARDIOPATAS ISQUÊMICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO** **CAAE: 14633813.1.0000.5327** Orientador: Ricardo Stein /Pesquisador Responsável: *Cleidiane Andrade*

Identificação do Paciente	Nº no banco:

1. Nome do Paciente:.....

2. Prontuário nº:.....

3. Data Nasc.: ...../...../.....(.....anos)

4. Sexo: (M) (F)

5. Telefone ( )..... / ( )...../( ).....

6. Data de início: ...../...../..... Data de término: _____/_____/____

Endereço: .....

Complemento:.....

Bairro: ..... *Cidade:*.....

Cep:.....-.....

E-mail:...../.....

Data de assinatura do Termo de

Consentimento**:**_____

7. Escolaridade: [_]

[01] - De 0 a 8 anos de estudo

[02] - De 9 a 11 anos de estudo

[03] - Mais de 11 anos de estudo

8. Qual sua Ocupação? [_]

1. ( ) Autônomo 2.( ) Aposentado 3.( ) Assalariado 4. ( ) Profissional liberal 5. ( ) Do Lar

6. ( ) Em licença saúde

9. Faz uso de medicação cronicamente? (S) (N)

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: ..... Dose:

.....

Droga: .....Dose:

.....

10. Etiologia da doença:

11. O paciente consome bebida alcoólica?

1. ( ) Nunca **2.** ( ) Bebe regularmente - Quantas vezes por semana?

3. ( ) Eventualmente (<1x/semana) Qual bebida? .....

4. ( ) Bebia e parou

12. História Familiar (pais, irmãos e filhos) de:

1 ( ) Infarto ou Angina **3** ( ) Dislipidemia **5** ( ) Não relata história familiar

2 ( ) Morte Súbita (idade: .....anos) **4** ( ) Hipertensão Arterial **6** ( ) Diabetes

13. História social

O paciente é: ( ) fumante – Quantos cigarros dia ( )

( ) ex-fumante- quanto tempo ( ) ( ) nunca fumou

14. Realiza atividade física regularmente? ( ) sim Quantas horas/semana? .....

Qual(is)? ..... ( ) não realiza

15. Tem história de cirurgias prévias? (S) (N)

Cirurgia: .....Local: .....Data: ..... / ..... / .....

Cirurgia: .....Local: .....Data: ..... / ..... /.....

16. Tem marca-passo? (S) (N)

17. Realizou angioplastia (S) (N)

18. Colocou Stent? (S) quantos ( ) (N)

19. Infarto do miocárdio prévio? (S) DATA:……../……../…… (N)

Exame Físico

Peso Atual: .....Kg Altura: .....cm IMC: ..... Kg/m²

Pressão Arterial: ..... / ..... mmHg Frequência Cardíaca: ……..... bpm

Circunferência Abdominal: .....cm

Eletrocardiograma:

Randomização:

Paciente: .....

Entrevistador: .....

APÊNDICE C- PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO

C.1. Laughter therapy cardiac rehabilitation in patients with stable coronary artery disease: a randomized clinical trial. *European heart journal*, volume 44, issue supplement_2, november 2023, ehad655.2593.

JOURNAL ARTICLE

Laughter therapy cardiac rehabilitation in patients with stable coronary artery disease: a randomized clinical trial FREE

M Saffi, L Franzoni, R Nery, A Donelli Da Silveira, C Andrade, G Carvalho, R Stein CardioEx
Author Notes

European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2593, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2593
Published: 09 November 2023

C.2. Risoterapia aumenta a capacidade funcional em pacientes com doença arterial coronariana: um ensaio clínico randomizado. Arq bras cardiol 2023;120(5supl.3):1-4.

Risoterapia aumenta a capacidade funcional em pacientes com doença arterial coronariana estável: um ensaio clínico randomizado

Leandro Tolfo Franzoni, Rosane Nery, Marco Aurélio Lumertz Saffi, Anderson Donelli da Silveira, Cleidiane Andrade, Gabriel Carvalho, Ricardo Stein

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: Estratégias não farmacológicas alternativas têm sido estudadas em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável. No entanto, os potenciais benefícios da risoterapia no cenário da reabilitação cardíaca não foram totalmente investigados, especialmente através de ensaios clínicos randomizados (ECR). **Objetivo:** Avaliar o impacto da risoterapia na capacidade funcional, função endotelial e biomarcadores inflamatórios em pacientes com DAC estável. **Métodos:** ECR, paralelo, com avaliador cego, conduzido de agosto de 2016 a dezembro de 2020. O consumo de oxigênio de pico (VO2pico) foi avaliado através de teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo. Como desfechos secundários avaliamos a dilatação mediada pelo fluxo (ultrassom vascular) e alguns biomarcadores inflamatórios, como a interleucina 6 e 10, fator de necrose tumoral alfa, molécula de adesão celular vascular (VCAM) e molécula de adesão intercelular (ICAM). Treze pacientes foram randomizados para o grupo intervenção (GI-risoterapia) e assistiram a duas sessões de comédia auto selecionadas/semana. Outros treze pacientes foram randomizados para o grupo controle (GC-documentário) e assistiram a dois documentários neutros/ semana (24 filmes por grupo em 8 semanas). Utilizamos Equações de Estimações Generalizadas para identificar os principais fatores de Grupo, Tempo e a Interação entre Grupo*Tempo. Correção de Bonferroni foi aplicada para identificar as diferenças e um P <0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** Dos 26 pacientes, 69% eram homens, com idade média de 63,6 ± 10,0 anos. Houve uma interação significativa entre Grupo*Tempo para o VO2pico (GI: 19,1 ± 0,85 para 21,1 ± 1,0 vs. GC: 23,2 ± 1,7 para 22,2 ± 2,0 mL.kg-1.min-1) e uma diferença média de 2,0 ± 0,45 mL.kg-1.min-1 entre os tempos para o GI com correção significativa de Bonferroni, mas não para o GC (-0,96 ± 0,75; P=0,20). Somente observamos diferença para a vasodilatação induzida por nitroglicerina spray sublingual (função endotelial independente do endotélio) e para o VCAM (fator Tempo com P=0,02 e P=0,05, respectivamente). Todos os TCPEs foram máximos (R>1,10). **Conclusão:** Este é o primeiro ECR a avaliar o impacto da risoterapia na capacidade funcional em pacientes com DAC estável. O aumento significativo no VO2pico mensurado diretamente indica que a risoterapia pode ser utilizada como estratégia de reabilitação cardíaca para estes pacientes (Apoio FIPE, CAPES, CNPq).

C.3. A risoterapia aumenta a capacidade funcional em cardiopatas isquêmicos estáveis: um ensaio clínico randomizado. Int j cardiovasc sci. 2024;37(suppl 15):1-181.

A risoterapia aumenta a capacidade funcional em cardiopatas isquêmicos estáveis: um ensaio clínico randomizado

CLEIDIANE DA SILVA ANDRADE, ROSANE MARIA NERY, STEPHANIE BASTOS DA MOTTA, MARCO AURÉLIO LUMERTZ SAFFI, ANDERSON DONELLI DA SILVEIRA, LEANDRO TOLFO FRANZONI, HUGO BOCK e RICARDO STEIN.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS, BRASIL.

Fundamento: Os benefícios da risoterapia como estratégia não farmacológica no cenário da reabilitação cardíaca (RC) não foram totalmente investigados em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), sobretudo através de ensaios clínicos randomizados (ECR). **Objetivo:** Investigar o efeito da risoterapia sobre a capacidade funcional (CF), função endotelial e em alguns marcadores inflamatórios em pacientes cardiopatas isquêmicos estáveis. **Métodos:** ECR, paralelo, cego, conduzido de agosto de 2016 a dezembro de 2019. Dois grupos forma distribuídos aleatoriamente em Intervenção (GI), que assistiu a 2 sessões de comédia/semana e em Controle (GC), que assistiu a 2 documentários neutros/semana com duração de 30 minutos/sessão. O ECR teve duração de 3 meses, totalizando 24 sessões. Antes de cada sessão ambos os grupos realizavam exercícios de mobilidade e alongamento. O consumo de oxigênio pico (VO2pico), desfecho primário, foi avaliado através do teste cardiopulmonar de exercício máximo. Como desfechos secundários foram avaliados a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e biomarcadores inflamatórios, como interleucina 6 e 10, fator de necrose tumoral alfa, VCAM e ICAM. Equações de Estimações Generalizadas foram usadas para identificar principais fatores de Grupo, Tempo e Interação Grupo*Tempo. Correção de Bonferroni para identificar diferenças. Delta das medidas entre grupos foi ajustando em seus valores basais pela análise de covariância. **Resultados:** A amostra constou de 26 participantes, maioria sexo masculino com idade média de 63,6±10,0 anos. Houve interação significativa Grupo*Tempo para o VO2pico (p<0,001) com diferença média de 1,98±0,45mL.kg-1.min-1 entre os tempos para o GI, mas não para o GC (-0,96±0,75; P=0,20). DMF com nitroglicerina aumentou no tempo em ambos os grupos (p=0,05) e os valores do VCAM reduziram no tempo em ambos os grupos (p=0,02), porém, essas variáveis não mostraram diferenças Grupo*Tempo (p=0,77 e p=0,17, respectivamente). **Conclusão:** Este é o primeiro ECR a avaliar o efeito da risoterapia em pacientes com DAC estável. A risoterapia melhorou a CF destes pacientes cardiopatas isquêmicos em torno de 10%, sendo uma intervenção passível de fazer parte de programas de RC. No entanto, não houve alteração tanto na função endotelial quanto nos níveis de marcadores inflamatórios (Apoio FIPE-HCPA, CAPES, CNPQ). Palavras-chave: risoterapia; capacidade funcional; reabilitação cardíaca; doença arterial coronariana.

C.4. Healing hearts with humor: the pontencial of laughter therapy in cardiac rehabilitation. Arq bras cardiol. 2024; 121(11):e20240594.

Editorial

Healing Hearts with Humor: The Potential of Laughter Therapy in Cardiac Rehabilitation

Cleidiane Andrade,[1,2] Filipe Ferrari,[1,2] Ricardo Stein[1,2,3]

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul,[1] Porto Alegre, RS – Brazil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre,[2] RS – Brazil

Departamento de Medicina Interna – Universidade Federal do Rio Grande do Sul,[3] Porto Alegre, RS – Brazil

EDITORIAL

Bridging the Gap:

Healing Hearts with Humor: The Potential of Laughter Therapy in Cardiac Rehabilitation

Authors:
Cleidiane Andrade[1,2], Filipe Ferrari[1,2], Ricardo Stein[1,2,3]

[1] Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

[2] Exercise Cardiology Research Group (CardioEx), Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre, RS, Brazil

[3] Associate Professor of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding Author:

Professor Ricardo Stein, MD, ScD
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Largo Eduardo Zaccaro Faraco, Rua Ramiro Barcelos 2350
Postal Code: 90035-903, Porto Alegre, RS – Brazil.
E-mail: rstein@cardiol.br

Introduction

Laughter therapy, also know as humor therapy, utilizes laughter and enjoyment as tools to enhance physical and emotional well-being. This practice offers numerous benefits, including: (1) lowering cortisol levels,[1] thereby reducing stress – a well-established cardiovascular risk factor; (2) improving blood circulation through the release of vasoactive substances;[2] and (3) boosting mood, which helps to combat depression and anxiety[3] – conditions commonly found in patients with cardiovascular diseases and which are also risk factors for the development of coronary heart disease (CAD).[4,5]

A study conducted in the USA involving 48 diabetic patients who had recently experienced a myocardial infarction divided these participants into two groups .[6] One group received cardiac rehabilitation along with 30-minute daily humor sessions of their choice (intervention), while the other group received only standard rehabilitation (control). The findings revealed that the humor group experienced fewer arrhythmias, reduced levels of epinephrine and norepinephrine in both urine and plasma, a decreased need for nitroglycerin to manage angina, and fewer recurrent infarctions.[6] Additionally, Miller et al.[7] demonstrated that watching a comedy film significantly increases flow-mediated dilation in healthy individuals, whereas watching stressful films tended to reduce this dilation. An open-label trial involving 17 elderly

participants who watched stand-up comedy once a week in the morning for 4 weeks reported a reduction in heart rate and blood pressure, along with an increase in plasma serotonin levels.[8] Further evidence suggests that patients with cardiovascular disease are less likely to laugh heartily.[9] Moreover, the prevalence of heart disease among the elderly is 1.2 times higher in those who never laugh compared to those who laugh daily.[10]

Collectively, these findings highlight the potential of humor as an effective strategy for improving cardiovascular health and overall quality of life.

Laughter Therapy in Patients with Coronary Artery Disease in Brazil

The imperative to improve global health outcomes for patients with CAD deserves our attention and should be prioritized for several reasons. First, despite significant advancements in treatment, CAD remains the leading cause of death worldwide.[11] Second, patients who experience low health-related quality of life one to three years after a myocardial infarction may be at increased risk of adverse events, including death.[12] Ongoing research aimed at improving the prognosis of individuals who have suffered from acute coronary syndrome is a critical focus in the field.

Interestingly, most studies on laughter therapy have focused on its short-term effects on cardiovascular variables, primarily in healthy individuals or those with conditions other than CAD. There is limited information on how laughter therapy impacts patients with CAD. To our knowledge, no randomized clinical trials have been conducted in Brazil to evaluate this therapy in this patient population. However, data from a previous study conducted by our research group (CardioEx) at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre indicated that a single 30-minute comedy session significantly improved hemodynamic parameters in patients with stable CAD.[13] Participants who watched a comedy film (averaging 63 ± 31 genuine laughs) showed higher

maximum stroke volume (21.2 ml; 24.8%) and cardiac output (1.6 L/min; 27.1%) compared to those who watched a neutral documentary ($p < 0.05$). Nonetheless, long-term analyses are necessary, particularly focusing on parameters that are more relevant in the context of cardiovascular disease.

We are pleased to share that we are currently conducting a randomized clinical trial to fill this gap. Our research group is investigating the effects of laughter therapy on functional capacity, endothelial function, and inflammatory biomarkers in patients with stable CAD (mean [SD] age 64 ± 10 years). Participants were assigned to either an intervention group, which watched 30 minutes of a comedy film, or a control group, which watched 30 minutes of a neutral documentary. Interim analyses (unpublished data) indicate that 24 sessions of laughter therapy can significantly improve VO peak. Even more encouraging, after 3 months 2 of laughter therapy, VO_2peak increased by 11%, a result comparable to those seen in some cardiac rehabilitation programs focused on exercise.

It is always worth emphasizing that improving exercise capacity is a key goal of cardiac rehabilitation. More than two decades ago, Myers et al.[14] established that exercise capacity is a stronger predictor of mortality in men than many other well-known cardiovascular risk factors. Specifically, increasing VO_2peak has been shown to provide significant benefits in reducing the burden of CAD[15] and is a strong predictor of future cardiovascular readmissions and all-cause mortality.[16]

Conclusions

To the best of our knowledge, our study is the first randomized clinical trial to evaluate long-term VO_2peak following laughter therapy in individuals with stable CAD. While the challenges

of improving the prognosis for cardiovascular disease patients are undeniable, it is encouraging to see an increasing focus on multifaceted approaches to tackle this issue.

Furthermore, it is no joke – among these new approaches appears to be laughter therapy.

References

1. Kramer CK, Leitao CB. Laughter as medicine: A systematic review and meta-analysis of interventional studies evaluating the impact of spontaneous laughter on cortisol levels. PLoS One. 2023;18(5):e0286260.
2. Miller M, Fry WF. The effect of mirthful laughter on the human cardiovascular system. Med Hypotheses. 2009;73(5):636-9.
3. Akimbekov NS, Razzaque MS. Laughter therapy: A humor-induced hormonal intervention to reduce stress and anxiety. Curr Res Physiol. 2021;4:135-138.
4. KwapongYA,BoakyeE,KhanSS,HonigbergMC,MartinSS,OyekaCP,etal. Association of Depression and Poor Mental Health with Cardiovascular Disease and Suboptimal Cardiovascular Health among Young Adults in the United States. J Am Heart Assoc. 2023;12(3):e028332. doi: 10.1161/JAHA.122.028332.
5. Li X, Zhou J, Wang M, Yang C, Sun G. Cardiovascular disease and depression: a narrative review. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1274595.
6. Tan SA, Tan LG, Lukman ST, Berk LS. Humor, as an adjunct therapy in cardiac rehabilitation, attenuates catecholamines and myocardial infarction recurrence. Adv Mind Body Med. 2007;22(3-4):8-12.
7. Miller M, Mangano C, Park Y, Goel R, Plotnick GD, Vogel RA. Impact of Cinematic Viewing on Endothelial Function. Heart. 2006; 92:261–2.
8. Yoshikawa Y, Ohmaki E, Kawahata H, Maekawa Y, Ogihara T, Morishita R, et al. Beneficial effect of laughter therapy on physiological and psychological function in elders. Nurs Open. 2018;6(1):93-99.

9. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. Int J Cardiol. 2001;80:87-88.
10. Hayashi K, Kawachi I, Ohira T, Kondo K, Shirai K, Kondo N. Laughter is the best medicine? A cross-sectional study of cardiovascular disease among older Japanese adults. J Epidemiol. 2016; 26:546-52.
11. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):206.
12. Pocock S, Brieger DB, Owen R, Chen J, Cohen MG, Goodman S, et al. Health-related quality of life 1-3 years post-myocardial infarction: its impact on prognosis. Open Heart. 2021;8(1):e001499.
13. Silveira AD, Buhler RP, Oliveira RC, Horn TL, Zanini M, Nery RM, et al. An Isolated 30-Minute Comedy Session Increases Systolic Volume and Cardiac Output in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. Eur J Prev Cardiol. 2019;26 (1Suppl 1):S1:S51. doi: 10.1177/2047487319860046.
14. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002;346(11):793-801.
15. Letnes JM, Dalen H, Vesterbekkmo EK, Wisløff U, Nes BM. Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: the HUNT Fitness Study. Eur Heart J. 2019;40(20):1633-1639.
16. Mikkelsen N, Cadarso-Suárez C, Lado-Baleato O, Díaz-Louzao C, Gil CP, Reeh J, et al. Improvement in VO2peak predicts readmissions for cardiovascular disease and mortality in patients undergoing cardiac rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(8):811-819.

APÊNDICE D- DIVULGACÃO CIENTÍFICA E REPERCUSSÃO NA MÍDIA SOBRE A PESQUISA

D.1. Reportagem jornalística internacional no The Guardian.

The best medicine? Study finds Laughter is good for heart health. The Guardian. 2011 Jun 2023. Available from: https://www.theguardian.com/society/2023/aug/27/the-best-medicine-study-finds-laughter-is-good-for-heart-health



Health

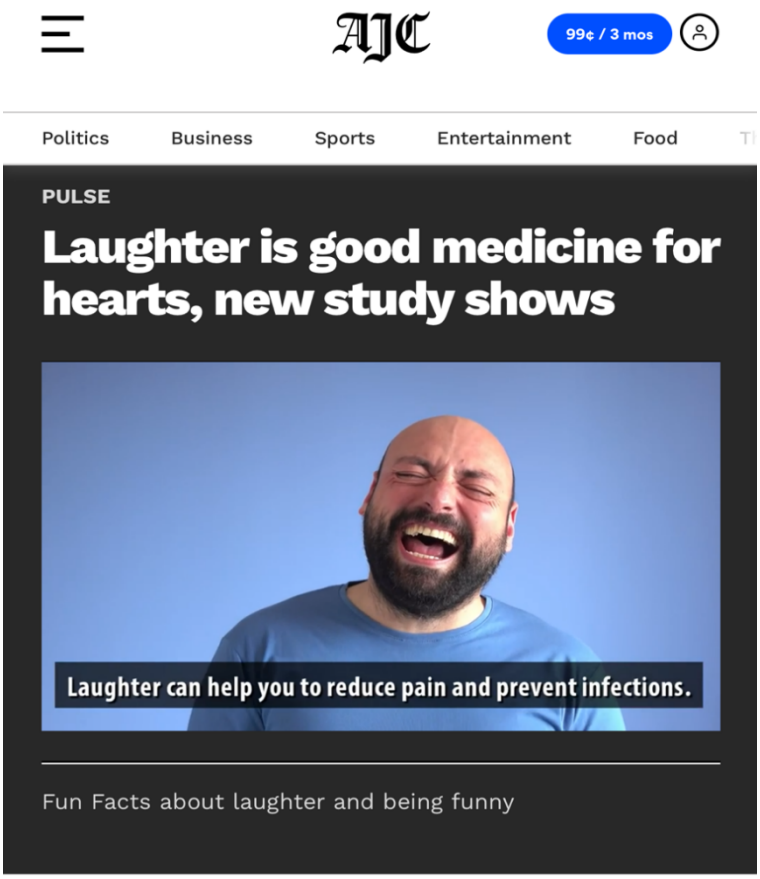
This article is more than **2 years old**

The best medicine? Study finds laughter is good for heart health

Unique research shows cardiovascular gains recorded in patients who were shown TV comedy

D.2. Matéria jornalística internacional no The Atlanta Journal- Constitution

Laughter is good medicine for hearts, new study shows. Atlanta: The Atlanta Journal-Constitution; 2023 Aug 31. Available from: https://www.ajc.com/pulse/laughter-is-good-medicine-for-hearts-new-study-shows/JSD4LZ6MKBBOBKDBZEVGZIMCS4/



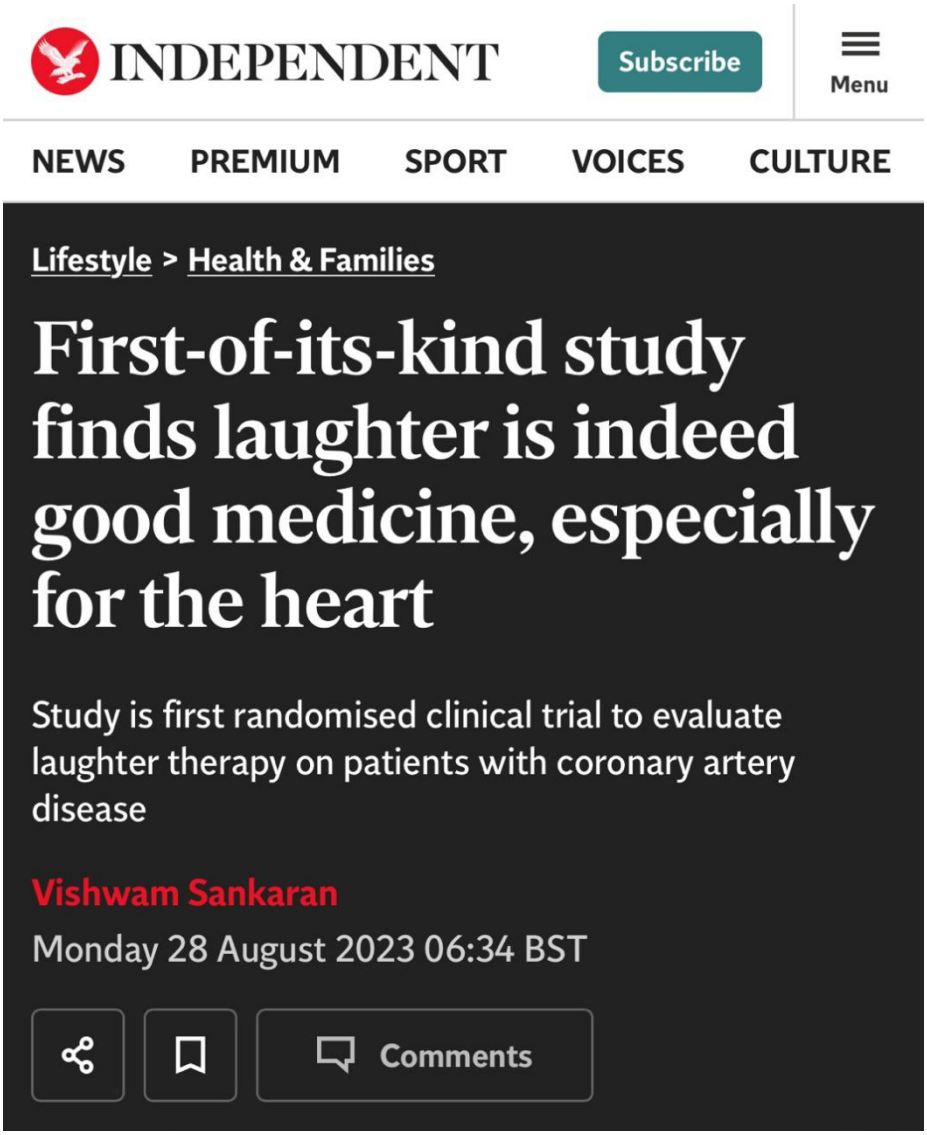
By Nancy Clanton

Aug 31, 2023

If you've ever said, "Laughter is the best medicine," you were right — to an extent, at least.

D.3. Matéria jornalística internacional no The Independent

First-of-its kind study finds laughter is indeed good medicine, especially for the heart. The Independent. 2023 Aug 28. Available from: https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/laughter-best-medicine-esc-study-b2400416.html



D.4. Matéria jornalística internacional no Tribune News Service

Laughter is good medicine for hearts, new study shows. Tribune News Service. 2023 Sep 12. Available from: https://www.youngpostclub.com/yp/discover/lifestyle/health-fitness/article/3234255/laughter-good-medicine-hearts-new-study-shows

BEING WELL / HEALTH

Laughter is good medicine for hearts, new study shows

Research shows laughing can cause the heart to expand, letting more oxygen flow through body

Laughter therapy could reduce inflammation in people with coronary artery disease and decrease the risk of heart attack and stroke

by **Tribune News Service**

Published: 5:42am, 12 Sep 2023

Length: 381 words

D.5. Matéria jornalística internacional no The Times

Laughter is good for the heart as well as the soul. The Times. 2023. 28 ago 2023. Available from: https://www.thetimes.com/uk/healthcare/article/laughter-therapy-could-help-heart-disease-patients-03h25zlb9

Laughter is good for the heart as well as the soul

Eleanor Hayward
Health Correspondent, Amsterdam

Laughter may be the best medicine for heart disease, research has indicated after scientists in Brazil carried out the first clinical trial to examine whether "laughter therapy" cuts the risk of heart attack and stroke.

Watching comedy and having a giggle were found to be good for the heart, reducing signs of inflammation and increasing its capacity to pump oxygen around the body.

Doctors at a conference in the Netherlands said all heart disease patients should be encouraged to "have a good laugh" at least twice a week, and the NHS could offer laughter therapy or comedy nights to some of the 7.6 million Britons with the disease.

The study involved 26 adults with an average age of 64 who had had a diagnosis of coronary artery disease, caused by fatty substances building up on the wall of the blood vessels that supply the heart.

Half were asked to watch two hour-long comedy programmes each week, including sitcoms. The other half watched two serious documentaries every week, about topics such as politics or the Amazon rainforest.

Over the 12-week study the comedy group recorded a 10 per cent improvement in their VO_2 max, a measurement of how much oxygen the heart can pump. A measure of how well arteries can expand also improved.

The group also took blood tests to measure biomarkers that indicate how clogged arteries are. The laughter group had significant reductions, reducing their risk of heart attack or stroke.

Professor Marco Saffi, of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Brazil, the report's lead author, said: "Laughter therapy increased the functional capacity of the cardiovascular system. It reduces the thickening of the arteries. This study found that laughter therapy is a good intervention that could help reduce inflammation and the risk of heart attack and stroke. Laughter therapy could be implemented in institutions and health systems like the NHS.

"It does not have to be TV programmes: people with heart disease could be invited to comedy evenings, or encouraged to enjoy fun evenings with friends and family. People should try to do things that make them laugh at least twice a week."

Saffi said that laughter increased endorphins, the "happy hormone" that reduces inflammation and blood pressure. Laughter also suppressed stress hormones such as cortisol, which put strain on the heart, and lowered adrenaline levels.

The NHS already offers "laughter yoga" to GPs' patients in Bristol and Coventry as part of a social-prescribing pilot scheme to improve wellbeing. In future such schemes could be targeted at those with heart disease, which causes 160,000 deaths a year.

Professor James Leiper, of the British Heart Foundation, said: "It's encouraging to see that something so simple and widespread could benefit our health, but more research is needed to determine whether laughter alone led to the improvements seen."

D.6. Matéria jornalística nacional no portal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Saúde: Pesquisa mostra que o sorriso melhora o sistema cardiovascular. Porto Alegre: HCPA. 2023 21 sept. Available from: https://www.hcpa.edu.br/3195-saude-pesquisa-mostra-que-o-sorriso-melhora-o-sistema-cardiovascular?

Saúde: pesquisa mostra que o sorriso melhora o sistema cardiovascular

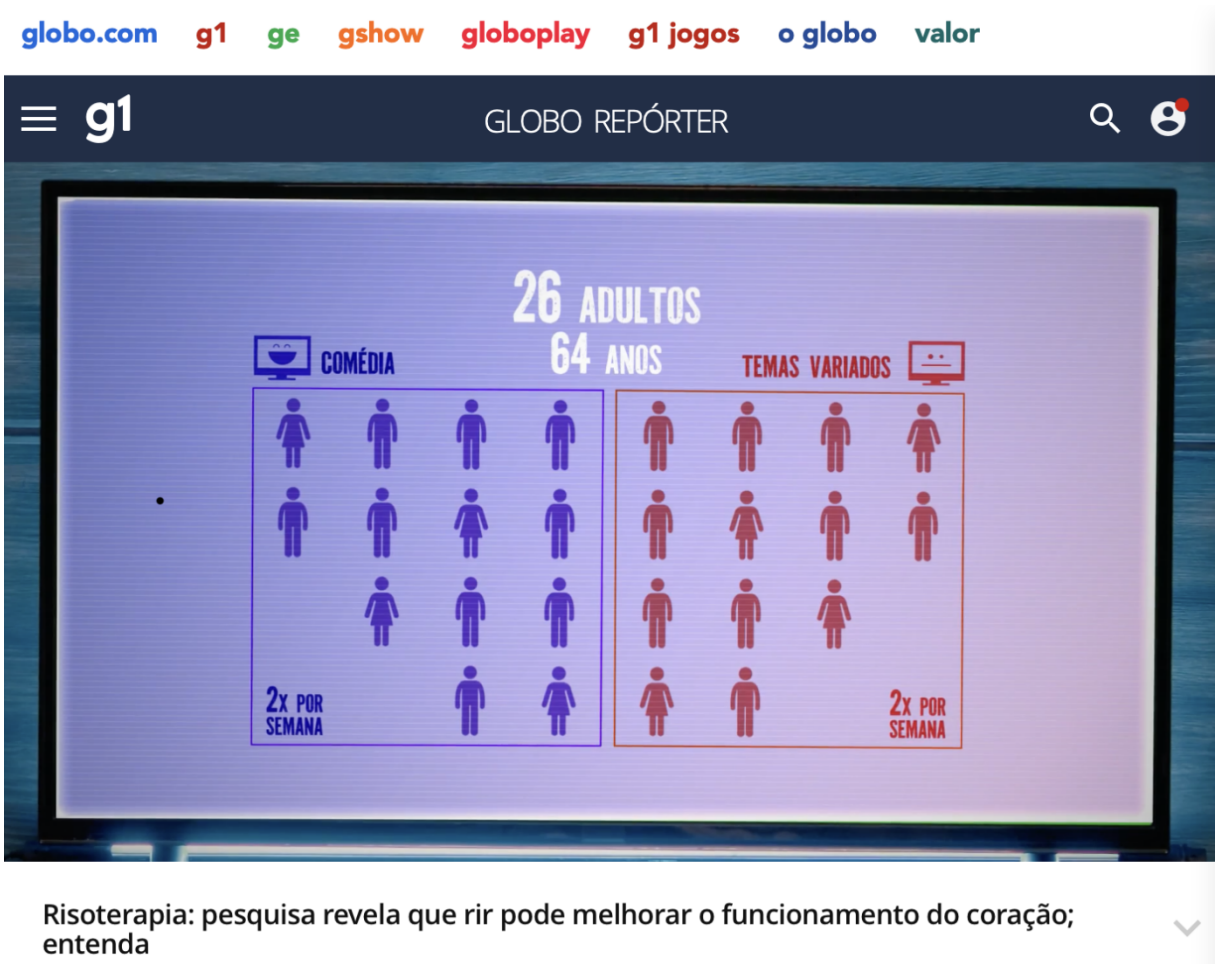
Publicado: 21 Setembro 2023

Quem diria que aquela sua comédia favorita poderia fazer bem não só pro seu humor, mas também para o seu coração? Um estudo conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre evidenciou que quem assiste a filmes engraçados que geram risadas espontâneas teve significativa melhora nos sistema cardiovascular, em relação a um grupo que assistia a documentários com temáticas neutras (não eram nem engraçados nem sérios).

Participaram da pesquisa 26 adultos, todos com diagnóstico de doença arterial coronariana, causada pelo acúmulo de placas de gordura nas paredes das artérias que fornecem sangue ao coração. Ao longo de 12 semanas, o grupo de comédia mostrou uma melhora de 10,5% na capacidade para o exercício testado através de teste na esteira. “São dados significativos, uma vez que essa melhora também tem sido vista em programas de reabilitação cardíaca que têm como base o exercício físico”, ressalta um dos coordenadores do estudo, o professor da Fisiatria do HCPA Ricardo Stein.

D.7. Matéria jornalística televisiva nacional no Globo Repórter

Risoterapia: Pesquisa revela que rir pode melhorar o funcionamento do coração. Globo Repórter. Rede Globo; 26 Dec 2025. Available from: https://g1.globo.com/globo-reporter/video/risoterapia-pesquisa-revela-que-rir-pode-melhorar-o-funcionamento-do-coracao-entenda-12955090.ghtml



Risoterapia: pesquisa revela que rir pode melhorar o funcionamento do coração; entenda

D.8. Matéria jornalística nacional no portal Agência O Globo via Infomoney

Gargalhadas duas vezes por semana: estudo brasileiro mostra benefício para o coração. Infomoney, São Paulo, 2025 dez 26. Available from: https://www.infomoney.com.br/saude/gargalhadas-duas-vezes-por-semana-estudo-brasileiro-mostra-beneficio-para-coracao/



‘Gargalhadas duas vezes por semana’: estudo brasileiro mostra benefício para coração

A frase: 'rir é o melhor remédio”, pode estar certa, segundo pesquisa feita por cientistas do Hospital das clínicas de Porto Alegre

Agência O Globo

26/12/2025 10h10 • Atualizado 1 mês atrás

D.9. Participação em programa regional – "Bom dia Rio Grande"

Dia do riso: pesquisas apontam benefícios para o corpo. Bom dia Rio Grande. Porto Alegre: RBS TV; 2025 nov 6. Available from: https://g1.globo.com/rs/rio-grande-do-sul/videos-bom-dia-rio-grande/video/dia-do-riso-pesquisas-apontam-beneficios-para-o-corpo-14075090.ghtml



ANEXO A –ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

ANEXO B –DUKE ACTIVITY STATUS INDEX.

1. Número do Prontuário: _____

2. Data de Nascimento: ___ / ___ / ____

3.Nome:_____

4.Idade:_____

5. Sexo: 1.Masculino ( ) 2.Feminino ( )

6. Data da coleta: ____/____/_____

Responda:
Você consegue:

1. Cuidar de si mesmo, ou seja, comer, vestir-se, tomar banho ou usar o banheiro?
( ) Sim ( ) Não

2. Caminhar em torno de sua casa?
( ) Sim ( ) Não

3. Caminhar um ou dois quarteirões em terreno plano?
( ) Sim ( ) Não

4. Subir um andar de escadas ou subir uma ladeira?
( ) Sim ( ) Não

5. Correr uma curta distância?
( ) Sim ( ) Não

6. Realizar tarefas domésticas, como tirar pó ou lavar pratos?
( ) Sim ( ) Não

7. Realizar trabalhos de casa moderadamente pesados, como aspirar pó, varrer pisos ou carregar sacos de supermercado?
( ) Sim ( ) Não

8. Fazer trabalhos pesados dentro de casa, como esfregar chão, levantar ou mover móveis pesados?
( ) Sim ( ) Não

9. Fazer trabalhos de jardinagem, como recolher folhas, podar ou cortar grama com um cortador elétrico?
( ) Sim ( ) Não

10. Ter relações sexuais?
( ) Sim ( ) Não

11. Participar de atividades recreativas moderadas como dança, jogo de tênis de dupla, corrida leve, voleibol, chutar bola de futebol no gol?
( ) Sim ( ) Não

12. Participar de esportes praticados com grande esforço como natação, andar de bicicleta, jogo de tênis de simples, futebol, basquetebol?
( ) Sim ( ) Não

ANEXO C – INSTRUMENTO DE QUALIDADE DE VIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - MÓDULO ESPIRITUALIDADE, RELIGIOSIDADE E CRENÇAS PESSOAIS (SRPB).

OMS

WHOQOL-SRPB
Instrumento de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde - Módulo Espiritualidade, Religiosidade e Crenças Pessoais (SRPB).

Nº

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA E MEDICINA LEGAL
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médica: Psiquiatria

As seguintes perguntas indagam a respeito das suas **crenças espirituais, religiosas ou pessoais,** e como essas crenças afetaram a sua qualidade de vida. Estas perguntas são planejadas para serem aplicáveis a pessoas com origem em muitas culturas diferentes, com uma variedade de crenças espirituais, religiosas ou pessoais. Se você acredita em determinada religião, como por exemplo, o Judaísmo, Cristianismo, Islamismo ou Budismo, você provavelmente responderá às perguntas a seguir lembrando-se das suas crenças religiosas. Se não seguir a uma religião específica, mas ainda acredita que existe algo mais elevado e mais poderoso além do mundo físico e material, você poderá responder às perguntas que seguem a partir desta perspectiva. Por exemplo, você pode acreditar em uma força espiritual superior ou no poder curativo da Natureza. Por outro lado, você talvez não acredite em uma entidade espiritual superior, mas poderá ter crenças pessoais fortes ou algo que segue, como, por exemplo, acreditar em uma teoria científica, um modo de vida pessoal, uma determinada filosofia ou código moral e ético.

Quando em algumas perguntas forem utilizadas palavras como espiritualidade, por favor, responda em termos de seu próprio sistema de crença pessoal, seja ele religioso, espiritual ou pessoal.

As perguntas a seguir indagam como as suas crenças afetaram diversos aspectos da sua qualidade de vida nas últimas duas semanas. Por exemplo, uma pergunta é: "Até que ponto você se sente ligado à sua mente corpo e alma? Se você tiver vivenciado muito isso, faça um círculo em torno do número abaixo de "muito". Se não tiver vivenciado isto em nenhum momento, faça um círculo em trono do número abaixo de "nada". Você deve fazer um círculo em torno de um dos números no meio, se desejar indicar que a sua resposta está em algum ponto entre "Nada" e "Muito". As perguntas referem-se **às últimas duas semanas.**

SP1.1 Até que ponto alguma ligação a um ser espiritual ajuda você a passar por épocas difíceis?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP1.2 Até que ponto alguma ligação com um ser espiritual ajuda você a tolerar o estresse?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP1.3 Até que ponto alguma ligação com um ser espiritual ajuda você a compreender os outros?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP1.4 Até que ponto alguma ligação com um ser espiritual conforta/tranqüiliza você?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP2.1 Até que ponto você encontra um sentido na vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP2.2 Até que ponto cuidar de outras pessoas proporciona um sentido na vida para você?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP2.3 Até que ponto você sente que a sua vida tem uma finalidade?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP2.4 Até que ponto você sente que está aqui por um motivo?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP5.1 Até que ponto você sente força espiritual interior?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP5.2 Até que ponto você pode encontrar força espiritual em épocas difíceis?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP8.1 Até que ponto a fé contribui para o seu bem-estar?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP8.2 Até que ponto a fé lhe dá conforto no dia-a-dia?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP8.3 Até que ponto a fé lhe dá força no dia-a-dia?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP3.2 Até que ponto você se sente espiritualmente tocado pela beleza?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP3.3 Até que ponto você tem sentimentos de inspiração (emoção) na sua vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP3.4 Até que ponto você se sente agradecido por poder apreciar ("curtir") as coisas da natureza?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP7.1 Quão esperançoso você se sente?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP7.2 Até que ponto você está esperançoso com a sua vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

SP3.1 Até que ponto você consegue ter admiração pelas coisas a seu redor? (por exemplo: natureza, arte, música)

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP4.1 Até que ponto você sente alguma ligação entre a sua mente, corpo e alma?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP4.3 Até que ponto você sente que a maneira em que vive está de acordo com o que você sente e pensa?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP4.4 O quanto as suas crenças ajudam-no a criar uma coerência (harmonia) entre o que você faz, pensa e sente?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP5.3 O quanto a força espiritual o ajuda a viver melhor?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP5.4 Até que ponto a sua força espiritual o ajuda a se sentir feliz na vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP6.1 Até que ponto você se sente em paz consigo mesmo?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP6.2 Até que ponto você tem paz interior?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP6.3 O quanto você consegue sentir paz quando você necessita disso?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP6.4 Até que ponto você sente um senso de harmonia na sua vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP7.3 Até que ponto ser otimista melhora a sua qualidade de vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP7.4 O quanto você é capaz de permanecer otimista em épocas de incerteza?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP8.4 Até que ponto a fé o ajuda a gozar (aproveitar) a vida?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

SP4.2 Quão satisfeito você está por ter um equilíbrio entre a mente, o corpo e a alma?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

ANEXO D – SHORT-FORM SIX DIMENSION (SF-6D)

SF-6D adaptado para língua portuguesa-Brasil (versão 2002)

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

Capacidade Funcional

1. Sua saúde não dificulta que você faça atividades vigorosas
2. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades vigorosas
3. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades moderadas
4. Sua saúde dificulta muito que você faça atividades moderadas
5. Sua saúde dificulta um pouco para você tomar banho ou vestir-se
6. Sua saúde dificulta muito para você tomar banho ou vestir-se

Limitação Global

1. Você não teve problemas com o seu trabalho ou alguma outra atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou algum problema emocional
2. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física
3. Você realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional
4. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física e realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional

Aspectos Sociais

1. Sua saúde física ou problemas emocionais não interferiram em suas atividades sociais em nenhuma parte do tempo
2. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em uma pequena parte do tempo
3. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em alguma parte do tempo

4. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais na maior parte do tempo
5. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais todo o tempo

Dor

1. Você não teve nenhuma dor no corpo
2. Você teve dor, mas a dor não interferiu de maneira alguma em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
3. Você teve dor que interferiu um pouco em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
4. Você teve dor que interferiu moderadamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
5. Você teve dor que interferiu bastante em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
6. Você teve dor que interferiu extremamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)

Saúde Mental

1. Você nunca tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida
2. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em uma pequena parte do tempo
3. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida na maior parte do tempo
5. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida todo o tempo

Vitalidade

1. Você tem se sentido com muita energia todo o tempo
2. Você tem se sentido com muita energia na maior parte do tempo
3. Você tem se sentido com muita energia em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido com muita energia em uma pequena parte do tempo
5. Você tem se sentido com muita energia nunca