

Dissertação

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DE UMA SESSÃO DE  
COMÉDIA VERSUS DOCUMENTÁRIO EM PACIENTES  
COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ESTÁVEL:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.**

Raquel Petry Bühler

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

**EFEITOS HEMODINÂMICOS DE UMA SESSÃO DE COMÉDIA  
VERSUS DOCUMENTÁRIO EM PACIENTES COM DOENÇA  
ARTERIAL CORONARIANA ESTÁVEL: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO.**

*Raquel Petry Bühler*

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Stein  
**Co-orientadora:** Prof. Dra. Rosane M. Nery

*Dissertação de mestrado  
apresentada no Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares para obtenção  
do título de mestre em ciências  
cardiovasculares.*

Porto Alegre

2017

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Ricardo Stein, pela inspiração e orientação.

A Prof. Dra. Rosane M. Nery, pelo acolhimento e acompanhando diário.

As colegas e amigas do Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício Maurice Zanini e Juliana B. Lima, grandes entusiastas da pesquisa científica.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício Thaline de Lima Horn e Rafael Cechet pelo esforço e dedicação na coleta de dados.

Ao Serviço de Fisiatria e Reabilitação, pelo espaço e incentivo à pesquisa.

Ao Centro de Pesquisa Clínica e ao Laboratório de Fisiologia do Exercício, pelo apoio e parceria fundamental para a realização desse projeto.

Aos pacientes que participaram do projeto, por aceitar o desafio e colaborar com o nosso trabalho.

Ao meu esposo Douglas I. Becker, pelo incentivo e companheirismo neste e em todos os outros projetos que abraçamos.

A minha família, pelo amor e apoio incondicional.

## Sumário

Lista de abreviaturas .....	5
Lista de figuras .....	6
Lista de tabelas .....	7
1 INTRODUÇÃO .....	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
2.1 Doença arterial coronariana .....	10
2.1 Risoterapia .....	11
2.3 Avaliação hemodinâmica .....	13
3 JUSTIFICATIVA .....	15
4 OBJETIVOS .....	15
5 REFERÊNCIAS .....	16
6 ARTIGO .....	20
Resumo .....	20
Introdução .....	21
Métodos .....	21
Resultados .....	25
Discussão .....	26
Limitações .....	28
Conclusão .....	29
Referências .....	30
Figuras .....	32
Tabelas .....	34

## **Lista de abreviaturas**

DCV – doença cardiovascular

DAC – doença arterial coronariana

SM-ICG® – impedanciocardiografia baseada em morfologia do sinal

PA – pressão arterial

FC – frequência cardíaca

DC – débito cardíaco

VS – volume sistólico

IC – índice cardíaco

DMF – dilatação mediada pelo fluxo

IM – infarto do miocárdio

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

## Lista de figuras

Figura 1.....	32
Figura 2 .....	33

## Lista de tabelas

Tabela 1.....	34
Tabela 2.....	35
Tabela 3.....	36

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte e invalidez no Brasil e no mundo, principalmente devido à doença arterial coronariana (DAC)<sup>1,2</sup>. Segundo dados do Ministério da Saúde, o coeficiente de mortalidade por DCV é de aproximadamente 442/100.000 habitantes<sup>3</sup>. Indivíduos sedentários, dislipidêmicos, tabagistas, diabéticos, hipertensos e “estressados” representam a população com maior risco de desenvolver a doença<sup>4-6</sup>.

Em função do benefício comprovado em diferentes estudos bem delineados, aos pacientes com DAC costuma-se prescrever uma quantidade elevada de fármacos<sup>3</sup>. Ao mesmo tempo, intervenções alternativas e complementares através de ações não farmacológicas têm sido desenvolvidas na tentativa de aperfeiçoar o tratamento e aumentar a sobrevida, melhorando a qualidade de vida desses pacientes. Dentre essas ações encontra-se a risoterapia. Estudos realizados nos últimos 15 anos evidenciaram haver uma prevalência 1,21 vezes maior de cardiopatias em idosos que nunca ou quase nunca riem versus aqueles que riem diariamente. Da mesma forma, parece existir uma associação inversa entre senso de humor e coronariopatia, sendo sugerido que a risada pode ter um efeito cardioprotetor<sup>7,8</sup>.

A risada espontânea envolve inúmeros padrões mistos de expiração, inspiração e pausas, cada um com duração, sequência e intensidade variadas<sup>9</sup>. Durante uma gargalhada intensa, vários grupos musculares são ativados, causando aumento da oxigenação e do trabalho cardíaco<sup>10</sup>. Após a risada há uma redução dos tônus da musculatura esquelética e relaxamento de grupos musculares, com efeitos que podem perdurar por até 45 minutos<sup>11</sup>. Portanto, é possível que a risada em resposta a um estímulo engraçado – filme de comédia – exerça efeitos também sobre o sistema cardiovascular em coronariopatas ou algum outro grupo de indivíduos.

A impedanciocardiografia baseada em morfologia do sinal (SM-ICG®) é um método de avaliação hemodinâmica capaz de fornecer informações em tempo real acerca de mais de 15 variáveis de forma não invasiva, rápida e de



fácil obtenção, se tratando de um método inédito nesse tipo de estudo. Em um interessante estudo, Bacon e cols. avaliaram os efeitos hemodinâmicos de 72 coronariopatas submetidos ao teste ergométrico em cicloergômetro e aos efeitos psicológicos de exercícios de aritmética. Em ambos cenários os autores observaram aumento na pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e contratilidade cardíaca<sup>12</sup>.

Os benefícios propostos por sessões de risoterapia em pacientes isquêmicos, como melhora da função endotelial e sistema imunológico podem repercutir em alterações hemodinâmicas ainda durante as sessões da intervenção. No entanto, essa ainda é uma área nebulosa do conhecimento. Sendo assim, nosso objetivo foi o de comparar o efeito de uma sessão isolada de comédia sobre a FC, volume sistólico (VS), DC, índice cardíaco (IC) em pacientes com DAC.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doença arterial coronariana

As DCV são a principal causa de morte no mundo, respondendo por 31% dos óbitos<sup>13</sup>. No Brasil, as estatísticas são similares, sendo responsáveis por 32% da mortalidade total. A DAC é a principal doença que acomete o miocárdio, sendo uma patologia inflamatória progressiva caracterizada pela formação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, que ao restringir o fluxo sanguíneo na luz do vaso leva à isquemia miocárdica<sup>14</sup>. Estima-se que a prevalência da DAC na população adulta se encontre entre 5 e 8%<sup>15</sup>. Juntamente com o acidente vascular encefálico, a DAC causou 247,9 mortes/100.000 pessoas em 2013, representando 84,5% das mortes por DCV e 28,2% das mortes por todas as causas<sup>16</sup>.

Os fatores de risco mais conhecidos para DAC são tabagismo, diabetes, história familiar de coronariopatia, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e sedentarismo, como evidenciou o estudo AFIRMAR<sup>5</sup>. Por sua vez, o estudo INTERHEART acrescentou à lista fatores psicossociais (depressão, sensação de falta de controle, estresse), sedentarismo e hábitos alimentares<sup>4</sup>. Ainda que a cada ano sejam identificados mais fatores de risco para a DAC, os marcadores clássicos reconhecidos pelo estudo de Framingham respondem pela grande maioria dos casos, possibilitando uma ampla gama de oportunidades para a intervenção e modificação da história natural da doença<sup>6</sup>.

Fenômenos e comportamentos têm sido estudados e sua associação com a DAC tem sido estabelecida na tentativa de aperfeiçoar o tratamento, assim como aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes através de ações de ordem não-farmacológica. Dentre essas, encontra-se a risoterapia. Estudos sugerem existir correlação inversa entre a DAC e o humor/risada, parecendo haver um efeito cardioprotetor do riso<sup>7,8</sup>.

## 2.2 Risoterapia

A risada é um sinal humano único, tratando-se da resposta natural a um estímulo engraçado. Acredita-se que o riso age como um mecanismo de enfrentamento para reduzir o estresse, melhorar a autoestima e reduzir os sintomas psicológicos relacionados a eventos negativos<sup>17</sup>. Enquanto terapia complementar, considera-se fácil de ser implementada, pois não requer grandes investimentos de tempo ou dinheiro<sup>18</sup>. Da mesma forma, também não traz maiores preocupações em relação à dose e a efeitos colaterais<sup>19</sup>.

Além de notáveis benefícios psicológicos, a risada também tem repercussões físicas, com possíveis ganhos atribuídos à redução da tensão muscular, aumento da oxigenação e do trabalho cardíaco<sup>10</sup>. O ato de rir consiste de inúmeros padrões mistos de expiração, inspiração e pausas, cada um com duração, sequência e intensidade variadas<sup>9</sup>. Durante uma risada intensa, vários grupos musculares são ativados e, após o riso, há uma redução do tônus da musculatura esquelética e relaxamento de grupos musculares, com efeitos que podem perdurar por até 45 minutos<sup>11</sup>. O riso diminui a excitabilidade motora espinal, levando a um posterior relaxamento muscular<sup>20</sup>.

Já foi demonstrado que o ato de rir também pode exercer influência sobre a função endotelial. No estudo de Sugawara e cols., 17 indivíduos saudáveis assistiram 30 minutos de comédia e documentário neutro em dias separados. A complacência arterial aumentou significativamente durante a comédia e não se alterou durante o documentário. A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) encontrou-se aumentada durante a comédia e reduzida após o documentário<sup>21</sup>. Achados similares foram descritos por Vlachopoulos e cols., em um estudo que arrolou 18 indivíduos saudáveis que assistiram a três tipos diferentes de filmes de forma aleatória: um estressante, uma comédia e outro placebo, no qual nada era projetado na tela. A comédia reduziu a velocidade da onda de pulso e a rigidez arterial<sup>22</sup>. Miller e cols. avaliaram 20 indivíduos saudáveis enquanto assistiam de 15 a 30 minutos de um filme de comédia ou outro estressante. A DMF aumentou 22% após assistir a comédia e reduziu 47% após o filme de estresse<sup>23</sup>.

A risada também tem efeitos sobre a PA e sobre a FC. No experimento realizado por Sugawara e cols.<sup>21</sup>, a PA e a FC aumentaram significativamente durante a comédia e não se alteraram no documentário. Já na pesquisa conduzida por Vlachopoulos e cols.<sup>22</sup>, a comédia não alterou as pressões periféricas ou centrais dos indivíduos, enquanto o filme estressante causou um aumento das pressões média e central após o término do filme. Não houve modificações na FC em nenhuma das intervenções.

Um dos poucos estudos que utilizou a risoterapia em indivíduos não saudáveis foi o realizado por Tan e cols. Neste experimento, 48 diabéticos com infarto do miocárdio (IM) recente foram divididos em dois grupos. Os 24 pacientes do grupo experimental deveriam assistir a um vídeo de humor diariamente durante 30 minutos, além de permanecer em tratamento convencional. Após um ano de acompanhamento, os autores observaram uma redução na PA em relação aos pacientes alocados ao grupo controle<sup>24</sup>. Além disso, os pacientes expostos à comédia evidenciaram menos episódios de arritmias, um uso menos frequente de nitroglicerina para a angina e uma menor recorrência de IM (apenas 2 versus 10 do grupo controle).

O riso também parece melhorar a função imunológica. Berk e cols. estudaram os efeitos de uma sessão de filme de comédia na modulação de parâmetros neuroimunes em 12 indivíduos, seis no grupo experimental e seis no grupo controle. Os sujeitos do grupo intervenção assistiram a um vídeo de comédia e os do grupo controle eram mantidos em uma sala silenciosa durante o mesmo período, com acesso a revistas. A coleta sanguínea era realizada antes, durante e após o estímulo. Foi observado um aumento significativo na atividade das células *natural killer*, assim como nas imunoglobulinas G, A e M<sup>25</sup>. Por sua vez, em pacientes coronariopatas foi evidenciada correlação positiva entre a atividade de células *natural killer* e as escalas de extroversão e humor. Com base no experimento descrito acima, a modulação de parâmetros neuroimunes através do riso talvez possa ser indicada para a promoção do bem-estar, bem como adjuvante para outras terapias medicinais<sup>26</sup>.

A literatura também apresenta efeitos do riso em variáveis bioquímicas. Em outro estudo com dez homens saudáveis (cinco no grupo comédia e cinco

no grupo placebo), foi verificado o efeito do riso em medições hormonais. O cortisol e o dopac (catabólito da dopamina) reduziram mais rapidamente no grupo comédia. Por sua vez, os níveis de epinefrina foram significativamente mais baixos nesse mesmo grupo. É interessante citar que o hormônio do crescimento reduziu com o riso, não se alterando no grupo placebo<sup>27</sup>. Outros autores também observaram diminuição significativa nos níveis de cortisol plasmático após sessão de comédia<sup>22</sup>. Novamente, Tan e cols. descreveram que no grupo comédia os níveis de epinefrina e de noraepinefrina, tanto no sangue quanto na urina eram mais baixos<sup>24</sup>. Levi e cols. demonstraram os efeitos de assistir quatro tipos de filmes – comédia, terror, drama e neutro – sobre os níveis de epinefrina e noraepinefrina urinários de 20 mulheres, medidos antes, durante e após da sessão. Os níveis dessas catecolaminas aumentaram significativamente tanto no filme de comédia quanto no filme de terror<sup>28</sup>.

Por sua vez, um experimento interessante avaliou o gasto energético e a FC de 45 duplas de indivíduos enquanto assistiam a um filme de comédia. Os autores observaram que durante a sessão de comédia houve um aumento significativo de 10 a 20% no dispêndio energético e na FC em relação ao repouso, o que significa que 10 a 15 minutos de risada diários poderiam proporcionar um gasto energético de 10 a 40 Kcal<sup>10</sup>.

Resumindo, já é sabido que o riso pode trazer inúmeros benefícios físicos e psicossociais para indivíduos saudáveis e até mesmo para cardiopatas<sup>21-27</sup>. Alguns avanços científicos têm sido feitos na busca por respostas no que tange aos seus efeitos no prognóstico e na reabilitação de diferentes grupamentos populacionais. Contudo, a maioria das pesquisas na área têm se restringido a indivíduos jovens e saudáveis e a avaliação hemodinâmica se limitando, principalmente, à análise da FC e PA.

### **2.3 Avaliação hemodinâmica**

As doenças cardíacas afetam a entrega sistêmica de oxigênio direta e indiretamente através da ativação de neuromoduladores, os quais exercem seus efeitos tanto no coração quanto na parede dos vasos/endotélio,

regulando o fluxo sanguíneo e o aporte de oxigênio aos tecidos. Uma correta avaliação do comportamento hemodinâmico de pacientes com DAC pode servir como ferramenta útil tanto no cenário da pesquisa quanto na clínica diária<sup>29</sup>. Os métodos considerados até então “padrão-ouro” para medir o DC - como a termodiluição e o método direto de Fick - utilizam técnicas invasivas como cateterização cardíaca ou da artéria pulmonar, ou ainda, coleta direta de sangue arterial e venoso para avaliar a concentração de oxigênio. Tais métodos requerem condições ótimas de implementação, pessoal treinado, apresentam um alto custo operacional e impõe riscos ao paciente inerentes àqueles de uma avaliação invasiva<sup>30-33</sup>.

A impedanciocardiografia baseado na morfologia do sinal - *Signal-Morphology Impedance Cardiology*<sup>®</sup> (SM-ICG<sup>®</sup>) desponta como método de avaliação hemodinâmica não invasiva. Nesta, a interface paciente-aparelho se dá através de seis sensores (eletrodos); assim não se impõe risco ao paciente, e o procedimento de obtenção de dados é rápido e simples<sup>30</sup>. Neste método, dois eletrodos transmitem uma corrente elétrica alternada de magnitude constante, de baixa amplitude e alta frequência no tórax. Enquanto o volume e a impedância dos tecidos se mantêm constantes durante a sístole, o volume sanguíneo dentro do peito muda a cada ejeção. Essa mudança no VS causa modificações na impedância, alterando assim a corrente elétrica percebida por outro par de eletrodos. Essas mudanças dinâmicas batida-a-batida são então processadas e aplicadas a um algoritmo para calcular o VS e o DC, além de outros parâmetros derivados<sup>29,30,34,35</sup>.

A utilização da SM-ICG<sup>®</sup> para aferir a atividade cardíaca já foi validada quando comparada a métodos invasivos<sup>32,36,37</sup>. Esse método tem sido utilizado para avaliar a resposta hemodinâmica durante exercício<sup>38,39</sup>, comparar programas de reabilitação cardíaca<sup>40</sup>, guiar a tomada de decisão durante tratamentos<sup>41-43</sup> e também auxiliar no diagnóstico e prognóstico de doenças<sup>44,45</sup>.

Bacon e cols. avaliaram os efeitos hemodinâmicos de 72 coronariopatas submetidos a teste de exercício no cicloergômetro e a testes psicológicos (exercícios de aritmética), evidenciando que ambos causam aumento na PA,

FC, DC e na contratilidade cardíaca<sup>12</sup>. Até o momento, não temos conhecimento a respeito de nenhum estudo que tenha utilizado esse instrumento de avaliação para investigar os efeitos da risada no sistema cardiovascular.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A maioria dos pacientes com DAC apresenta um estilo de vida sedentário, o que aumenta sua morbidade e chance de recidivas de eventos agudos. Além disso, a eles são ministrados um coquetel de medicamentos de uso crônico, muitos dos quais embasados nas melhores evidências, sendo difícil modificar tal prescrição. Neste contexto, parece instigante e importante lançar mão de alternativas de caráter não farmacológico. Assim, a risoterapia talvez possa ocupar um espaço como terapia complementar viável em função das suas características, as quais podem se assemelhar ao exercício de intensidade leve a moderada. Além disso, tem implicações hormonais e pode trazer benefícios psicológicos, enfrentando um segundo agravo de saúde frequente nesses pacientes, o estresse psicossocial. Portanto, avaliar em tempo real e de forma não invasiva como o sistema cardiovascular de indivíduos com DAC se comporta durante episódios de risada espontânea pode servir como mais uma ferramenta útil no manejo clínico dessa população.

### **4. OBJETIVOS**

O objetivo principal foi comparar o efeito de uma única sessão de comédia em relação a documentário sobre a frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e índice cardíaco em pacientes com doença arterial coronariana estável. Os objetivos secundários foram analisar o comportamento da pressão arterial e o nível de humor.

## REFERÊNCIAS

1. Ramos GC. Aspectos relevantes da doença arterial coronariana em candidatos à cirurgia não cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010; 60:659-65.
2. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res.* 2015; 46:328-38.
3. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, Stein R, Ribeiro JP, Polanczyk CA. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85:3-8.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364:937-52.
5. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, Ramos RF, Timerman A, Esteves JP; AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003; 146:331-38.
6. Kaiser SE. Aspectos epidemiológicos nas doenças coronariana e cerebrovascular. *Rev SOCERJ.* 2004; 17:11-18.
7. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2001; 80:87-88.
8. 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.
9. Miller, M; Fry, W. Effect of mirthful laughter on the human cardiovascular system. *Medical Hypotheses.* 2009; 73:636-39.
10. Buchowski MS, Majchrzak KM, Blomquist K, Chen KY, Byrne DW, Bachorowski J-A. Energy expenditure of genuine laughter. *Int J Obes.* 2007. 31:131-37.
11. Paskind J. Effects of laughter on muscle tone. *Arch Neurol Psychiatry.* 1932; 28:623-28.
12. Bacon SL, Ring C, Hee FLS, Lip GYH, Blann AD, Lavoie KL, Carrol D. Hemodynamic, hemostatic, and endothelial reactions to psychological and physical stress in coronary artery disease patients. *Biological Psychology.* 2006; 71:162-70.
13. World Health Organization. (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva; 2011.
14. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420:868-74.
15. Polanczyk CA, Ribeiro, JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart.* 2009; 95:870-67.



16. GBD 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 e 2013: a systematic analysis for the global burden of disease - study 2013. *Lancet*. 2015; 385:117-71.
17. Bennett MP, Lengacher CA. Humor and laughter may influence health. II. Complementary therapies and humor in a clinical population. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006; 3:187-90.
18. Bennett MP, Lengacher CA. Humor and Laughter May Influence Health. I. History and background. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006; 3:61-63.
19. Strean, WB. Laughter prescription. *Canadian Family Physician*. 2009; 55:965-67.
20. Overeem S, Taal W, Ocalgezici E, Lammers G, Van Dijk J. Is motor inhibition during laughter due to emotional or respiratory influences? *Pshychophysiology*. 2004; 41:254-58.
21. Sugawara, J, Tarumi T, Tanaka H. Effect of mirthful laughter on vascular function. *Am J Cardiol*. 2010; 106:856-59.
22. Vlachopoulos, C Xaplanteris P, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Baou K, Stefanadi E, Stefanadis C. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71:446-53.
23. Miller M, Mangano C, Park Y, Goel R, Plotnick GD, Vogel RA. Impact of cinematic viewing on endothelial function. *Heart*. 2006; 92:261-62.
24. 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; 22:8-12.
25. Berk LS, Felten DL, Tan SA, Bittman BB, Westengard J. Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter. *Altern Ther Health Med*. 2001; 7:62-72, 74-76.
26. Ishihara S, Nohara R, Makita S, Imai M, Kubo S, Hashimoto T. Immune function and psychological factors in patients with coronary heart disease. *Jpn Circ J* 1999; 63:704-09.
27. Berk L, Tan S, Napier B, Evy W. Eustress of mirthful laughter modifies natural killer cell activity. *Clin Res*. 1989; 37:115A.
28. Levi L. The urinary output of adrenalin and noradrenalin during pleasant and unpleasant emotional states. *Psychosom Med*. 1965; 27:403-19.
29. Strobeck JE, Silver MA, Ventura H. Impedance cardiography: noninvasive measurement of cardiac stroke volume and thoracic fluid content. *Congest Heart Fail*. 2000; 6:56-59.
30. Bayram M, Yancy CW. Transthoracic impedance cardiography: a noninvasive method of hemodynamic assessment. *Heart Failure Clin*. 2009; 5:161-68.

31. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring. *Med Intensiva*. 2011; 35:552-61.
32. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettaufer B, Geny B, Lonsdorfer J. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol*. 2000; 82:313-20.
33. Siebenmann C, Rasmussen P, Sørensen H, Zaar M, Hvidtfeldt M, Pichon A, Secher NH, Lundby C. Cardiac output during exercise: a comparison of four methods. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25:20-27.
34. Yancy C, Abraham WT. Non-invasive hemodynamic monitoring in heart failure: utilization of impedance cardiography. *Congest Heart Fail*. 2003; 9:241-50.
35. Engoren M, Barbee D. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method. *Am J Crit Care*. 2005; 14:40-45.
36. Woltjer HH, Bogaard HJ, Scheffer GJ, Van Der Spoel HI, Huybregts MAJM, de Vries PMJM. Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: comparison with thermodilution. *British J of Anesth*. 1996; 77:748-52.
37. Richard R, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A, Doutreleau S, Buchheit M, Oswald-M, Lampert E, Mettaufer B, Geny B, Lonsdorfer J. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 85:202-07.
38. Ferreira EM, Ota-Arakaki JS, Barbosa PB, Siqueira ACB, Bravo DM, Kapins CEB, Silva CMC, Nery LE, Neder JA. Signal-morphology impedance cardiography during incremental cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012; 32:343-52.
39. Fukuda T, Matsumoto A, Kurano M, Takano H, Iida H, Morita T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Nakajima T. Cardiac output response to exercise in chronic cardiac failure patients. *Int Heart J*. 2012; 53:293-98.
40. Gielerak G, Piotrowicz E, Krzesinski P, Kowal J, Grzedza M, Piotrowicz R. The effects of cardiac rehabilitation on hemodynamic parameters measured by impedance cardiography in patients with heart failure. *Kardiologia Pol* 2011; 4:309-17.
41. Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2006; 47:771-77.
42. Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A "patient-tailored" treatment of hypertension with use of impedance cardiography: a randomized, prospective and controlled trial. *Med Sci Monit*. 2013; 19:242-50.
43. Sharman DL, Gomes CP, Rutherford JP. Improvement in blood pressure control with impedance cardiography-guided pharmacologic decision making. *Congest Heart Fail*. 2004; 10:54-58.
44. Volwerk C, Jeyanithi H, Coats TJ. Thoracic electrical bioimpedance: a tool to determine cardiac versus non-cardiac causes of acute dyspnea in the emergency department. *Emerg Med J*. 2010; 27:359-63.

45. Rada MA, Cuffaro PE, Galarza CR, Barochiner J, Alfie J, Posadas Martinez ML, Giunta DH, Morales MS, Aparicio LS, Waisman GD. Predictive value of non-invasive hemodynamic measurement by means of impedance cardiography in hypertensive subjects older than 50 years of age. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36:280-84.