

# Confiabilidade Teste-Retest de Medição Não-Invasiva de Débito Cardíaco durante Exercício em Voluntários Saudáveis sob Condições Clínicas de Rotina

*Test-Retest Reliability of Non-Invasive Cardiac Output Measurement during Exercise in Healthy Volunteers in Daily Clinical Routine*

Michael Thomas Coll Barroso,<sup>1</sup> Matthias Wilhelm Hoppe,<sup>2,3</sup> Philip Boehme,<sup>1,4</sup> Thomas Krahn,<sup>5</sup> Christian Kiefer,<sup>1</sup> Frank Kramer,<sup>6</sup> Thomas Mondritzki,<sup>1,7</sup> Phillipe Pirez,<sup>6</sup> Wilfried Dinh<sup>1,6</sup>

Helios Clinics Wuppertal - Department of Cardiology, University Hospital Witten/Herdecke,<sup>1</sup> Wuppertal – Alemanha

University Wuppertal - Department of Movement and Training Science,<sup>2</sup> Wuppertal – Alemanha

Department of Orthopedic, Trauma, Hand and Neuro Surgery, Klinikum Osnabrück GmbH,<sup>3</sup> Osnabrück – Alemanha

Bayer AG - Open Innovation & Digital Technologies,<sup>4</sup> Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Research & Development, Pharmaceuticals, Biomarker Research,<sup>5</sup> Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Translational Science, Clinical Sciences Experimental,<sup>6</sup> Wuppertal – Alemanha

Bayer AG - Research & Development, Pharmaceutical, Preclinical Research,<sup>7</sup> Wuppertal – Alemanha

## Resumo

**Fundamento:** A biorreatância torácica (BT), um método não invasivo destinado à medição do débito cardíaco (DC), mostra boa confiabilidade teste-reteste em adultos saudáveis examinados em condições de pesquisa e repouso.

**Objetivo:** No presente estudo, avaliamos a confiabilidade teste-reteste da avaliação do DC e trabalho cardíaco (TC) durante exercício, avaliado por BT em adultos saudáveis sob condições clínicas de rotina.

**Métodos:** 25 indivíduos realizaram teste ergométrico gradual sintoma-limitante em ambiente ambulatorial em dois dias diferentes, com intervalo de uma semana. Parâmetros cardiorrespiratórios (trabalho cardíaco,  $VO_{2max}$ ) e hemodinâmicos (frequência cardíaca, volume sistólico, DC, pressão arterial média, TC) foram medidos em repouso e continuamente sob exercício utilizando sistema espiroergométrico e cardiógrafo de biorreatância (NICOM, Cheetah Medical).

**Resultados:** Após 8 participantes terem sido excluídos devido a erros de medição (outliers, não houve viés sistemático em nenhum dos parâmetros em todas as condições (tamanho do efeito: 0,2-0,6). Observamos que todos os débitos cardíacos medidos de forma não invasiva apresentaram níveis aceitáveis de confiabilidade teste-reteste (coeficiente de correlação intraclasse: 0,59-0,98; erro típico: 0,3-1,8). Além disso, TC máximo apresentou melhor confiabilidade (coeficiente de correlação intraclasse: 0,80-0,85; tamanho do efeito: 0,9-1,1), seguido do DC pela BT, graças apenas à confiabilidade superior da PAM (coeficiente de correlação intraclasse: 0,59-0,98; tamanho do efeito: 0,3-1,8).

**Conclusão:** Nossos achados impedem o uso clínico da BT em indivíduos saudáveis quando outliers não forem identificados. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):231-239)

**Palavras-chave:** Débito Cardíaco; Cardiografia de Impedância/métodos; Exercício; Teste de Esforço/métodos; Ecocardiografia/métodos; Reprodutibilidade dos Testes; Adulto.

## Abstract

**Background:** Thoracic bioimpedance (TB), a noninvasive method for the measurement of cardiac output (CO), shows good test-retest reliability in healthy adults examined under research and resting conditions.

**Objective:** In this study, we evaluate the test-retest reliability of CO and cardiac power (CPO) output assessment during exercise assessed by TB in healthy adults under routine clinical conditions.

**Methods:** 25 test persons performed a symptom-limited graded cycling test in an outpatient office on two different days separated by one week. Cardiorespiratory (power output,  $VO_{2peak}$ ) and hemodynamic parameters (heart rate, stroke volume, CO, mean arterial pressure, CPO) were measured at rest and continuously under exercise using a spirometric system and bioimpedance cardiograph (NICOM, Cheetah Medical).

**Results:** After 8 participants were excluded due to measurement errors (outliers), there was no systematic bias in all parameters under all conditions (effect size: 0.2-0.6). We found that all noninvasively measured CO showed acceptable test-retest-reliability (intraclass correlation coefficient: 0.59-0.98; typical error: 0.3-1.8). Moreover, peak CPO showed better reliability (intraclass correlation coefficient: 0.80-0.85; effect size: 0.9-1.1) than the TB CO, thanks only to the superior reliability of MAP (intraclass correlation coefficient: 0.59-0.98; effect size: 0.3-1.8).

**Conclusion:** Our findings preclude the clinical use of TB in healthy subject population when outliers are not identified. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(2):231-239)

**Keywords:** Cardiac Output; Cardiography, Impedance/methods; Exercise; Exercise Test/methods; Echocardiography/methods; Reproducibility of Results; Adult.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Wilfried Dinh •

Bayer Pharma AG - Drug Discovery, Clinical Sciences, Experimental Medicine

Aprather Weg 18a Wuppertal 46414 - Alemanha

E-mail: wilfried.dinh@bayer.com

Artigo recebido em 19/07/2018, revisado em 31/10/2018, aceito em 14/11/2018

## Introdução

O débito cardíaco (DC) é um importante parâmetro fisiológico alternativo, refletindo as demandas hemodinâmicas do organismo. A medida do DC apresenta amplo espectro de aplicação,<sup>1</sup> podendo fornecer informações sobre o estado hemodinâmico em pacientes<sup>2</sup> e atletas.<sup>3</sup> Na insuficiência cardíaca crônica, o DC diminui e os pacientes sofrem de intolerância ao exercício.<sup>4,5</sup> Em contrapartida, o coração do atleta apresenta adaptações estruturais e funcionais devido ao treinamento,<sup>6</sup> resultando em maior DC.<sup>7</sup> É interessante notar que a estrutura e a função cardíaca não predizem intolerância ao exercício<sup>8,9</sup> ou resposta de DC<sup>3</sup> em nenhum dos casos. Assim, faz-se necessário o teste de esforço cardiopulmonar e o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2\text{máx}}$ ) é medido para determinar a capacidade de esforço.<sup>10,11</sup> No entanto, a estimativa de  $VO_2$  é influenciada por diversos fatores não cardíacos,<sup>4,12</sup> podendo, portanto, ser enganosa.<sup>9,13,14</sup> Além disso, o DC não pode ser predito com precisão a partir de testes de esforço cardiopulmonar.<sup>4,15</sup>

No entanto, para avaliar o estado hemodinâmico, medições feitas por cateter (e.g.: o método de Fick, método de termodiluição) são consideradas como o padrão clínico.<sup>16,17</sup> Como esses métodos invasivos estão associados a alto risco, sua aplicabilidade é restrita.<sup>18,19</sup> Portanto, foram desenvolvidos métodos de medição não invasivos (e.g.: ecocardiografia transesofágica, DC com diluição de lítio, DC com contorno de pulso, reinalação parcial de  $CO_2$ , bioimpedância elétrica torácica).<sup>17</sup> Dos métodos de mensuração não invasivos, a bioimpedância elétrica torácica tem sido frequentemente utilizada em estudos clínicos e avaliada quanto à sua confiabilidade.<sup>20</sup> Entretanto, a biorreatância torácica (BT) é uma tecnologia ainda mais promissora para o monitoramento não invasivo do DC.<sup>21</sup> A BT se baseia na medição de mudanças de fase relacionadas ao fluxo sanguíneo de sinais elétricos transtorácicos para monitorar o DC de forma não invasiva e contínua. Portanto, teoricamente, a BT é superior a outros métodos<sup>22,23</sup> e tem sido utilizada em diversos contextos clínicos.<sup>21,23-25</sup> Porém, antes que a BT possa ser adotada na tomada de decisão clínica, deve-se atender alguns critérios relacionados à qualidade do teste, como a confiabilidade teste-reteste.

Jones et al.,<sup>26</sup> testaram a confiabilidade teste-reteste em uma população saudável. Vinte e dois adultos saudáveis realizaram teste de esforço sintoma-limitante por duas vezes. Dados cardiorrespiratórios padrão foram medidos por meio de espirometria e a resposta hemodinâmica foi monitorada via BT pelo sistema NICOM®. Os autores afirmam que a BT permite boa confiabilidade teste-reteste para medidas hemodinâmicas em repouso e sob esforço submáximo e máximo. O presente estudo, em particular, foi o primeiro a confirmar que a BT pode ser um método de teste viável. É importante frisar que o estudo foi realizado sob condições de pesquisa rigorosamente controladas. No geral, três visitas foram necessárias para determinar a capacidade cardiorrespiratória individual e realizar os dois testes de esforço. Além disso, para excluir confundidores, certos critérios de inclusão tinham que ser cumpridos (e.g., não fumantes, estômago vazio por > 2 h, nenhum exercício vigoroso 24 h antes do teste, ausência de consumo de álcool ou cafeína). Geralmente, essas condições

para testes científicos são difíceis de se garantir na rotina clínica diária. Assim, ainda não está claro se a BT é um procedimento apropriado, não apenas em um ambiente de pesquisa, mas também na rotina clínica diária.

Ao contrário do DC baseado na frequência cardíaca (FC) e no volume sistólico (VS), o trabalho cardíaco (TC) indica a função geral do coração.<sup>27</sup> O TC é o produto do DC e da pressão arterial média (PAM) e, portanto, a medida do bombeamento cardíaco.<sup>28</sup> O trabalho cardíaco máximo ( $TC_{\text{máx}}$ ), ou seja, o TC alcançado durante esforço máximo, é um dos principais determinantes da intolerância ao exercício e do desempenho em pacientes cardíacos e pessoas saudáveis, respectivamente.<sup>29,30</sup>

É importante mencionar que a medição do TC pode melhorar o tratamento clínico<sup>31,32</sup> e a estratificação de risco<sup>33-35</sup> em pacientes cardíacos. Na insuficiência cardíaca crônica, o TC é um preditor poderoso e independente do desfecho de sobrevida.<sup>35</sup> O TC também reflete adaptações cardiovasculares e o estado de treinamento em atletas.<sup>6</sup> De fato, em comparação com não atletas,<sup>36</sup> o TC é maior em atletas.<sup>3,37</sup> Assim, o TC pode ser um parâmetro diagnóstico adicional de desempenho, o que poderia auxiliar nas modalidades de treinamento.<sup>37,38</sup> Assim como outras medidas estabelecidas de capacidade de exercício, o TC não pode ser predito a partir de parâmetros cardíacos em repouso.<sup>3</sup>

Nesse contexto, os objetivos do presente estudo foram: 1) avaliar a confiabilidade teste-reteste da BT em adultos saudáveis durante a rotina clínica diária e 2) avaliar as relações entre TC e medidas de repouso da estrutura e função cardíacas, bem como parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar. Aqui, aplicamos uma abordagem estatística progressiva para fornecer limiares acima dos quais os efeitos podem ser significativos e apresentar valores de DC e TC que podem ser usados como valores de referência em estudos futuros.

## Métodos

### Participantes

Neste estudo, 25 indivíduos foram incluídos. Nenhum dos participantes possuía histórico de doenças cardiovasculares ou pulmonares, nenhuma medicação cardioativa, pressão arterial <140/90 mmHg, índice de massa corporal <25, eletrocardiograma normal e ecocardiograma normal no momento da inclusão.

### Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo unicêntrico diagnóstico não intervencional. Os participantes foram recrutados em um centro cardiológico e de clínica médica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University Witten/Herdecke, com obtenção do consentimento livre e esclarecido. Realizou-se ecocardiograma padrão para excluir cardiopatias estruturais e investigar as relações entre os parâmetros ecocardiográficos estabelecidos e os valores cardiopulmonar e hemodinâmico. As dimensões cardíacas, espessura parietal, função sistólica e diastólica estavam todos

dentro dos limites fisiológicos. Todos os participantes foram submetidos a dois testes de esforço cardiopulmonar com intervalo de uma semana. Durante o teste, aplicou-se BT com o dispositivo NICOM™.

### Ecocardiografia transtorácica

Realizou-se ecocardiografia para avaliar a estrutura e a função cardíaca utilizando um sistema de ultrassom padrão (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, Wisconsin). Realizou-se estudo transtorácico completo, incluindo as técnicas 2D, modo M, espectral e Doppler colorido, de acordo com as recomendações e diretrizes vigentes.<sup>39,40</sup> Os parâmetros padrão foram: espessura da parede do septo interventricular na diástole, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole e fração de encurtamento. A fração de ejeção ventricular esquerda foi medida pelo método biplanar modificado de Simpson. Realizou-se o exame Doppler tecidual na junção do anel mitral septal e lateral em corte apical de 4 câmaras para determinar a velocidade anular mitral máxima durante o enchimento precoce (E') e a relação entre a velocidade de fluxo transmitral inicial e a velocidade diastólica inicial do anel mitral (V).

### Teste de esforço cardiopulmonar

O teste de esforço incremental sintoma-limitante foi realizado na posição sentada em um cicloergômetro (ec-3000, customed GmbH, Alemanha). Os testes foram realizados por uma equipe treinada. Após 5 min de descanso, os participantes começaram em 0 W e a carga de trabalho foi aumentada a cada 2 minutos em 25 W (protocolo padrão da OMS). FC, pressão arterial no braço direito com esfigmomanômetro e eletrocardiograma de 12 derivações foram obtidos em repouso e em cada estágio, bem como por 3 min pós-exercício. A análise de gases respiratórios foi realizada usando um sistema de espirometria (Cortex Metalyzer® 3B, Leipzig, Alemanha, software Metasoft studio 5.1.2 SR1). O consumo de oxigênio ventilatório e os dados de trocas gasosas padrão foram medidos respiração a respiração, obtendo-se a média de 30 s. Os seguintes parâmetros padrão foram medidos: Tempo até a exaustão, carga máxima de trabalho, limiar anaeróbico ventilatório (LAV) e consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ). O limiar anaeróbico foi determinado pelo método V-slope.<sup>41</sup> A carga

submáxima foi determinada como o penúltimo estágio incremental concluído. O  $VO_{2máx}$  foi definido como o maior  $VO_2$  observado durante o teste.

### Biorreatância torácica

A BT (NICOM®, Cheetah Medical, Portland, Oregon, EUA) foi adotada para a monitorização hemodinâmica não invasiva durante a fase de repouso e a fase de esforço. O exame foi realizado de acordo com o protocolo do fabricante, conforme descrito anteriormente.<sup>2,21,42</sup> A Tabela 1 mostra os parâmetros que foram calculados pelo sistema Cheetah NICOM®. O sistema NICOM® utiliza quatro sensores aplicados no lado direito e no lado esquerdo do tórax. Cada sensor consiste em um eletrodo transmissor externo e um eletrodo receptor interno. Os eletrodos externos transmitem uma corrente elétrica alternada de baixa amplitude com frequência de 75 kHz para a cavidade torácica. As propriedades elétricas do tórax se modificam ciclicamente devido ao volume pulsátil de sangue ejetado do coração. O fluxo sanguíneo pulsátil nas grandes artérias torácicas causa retardos (mudanças de fase) entre a corrente elétrica alternada aplicada e a tensão torácica medida pelos eletrodos internos. Com base na mudança de fase medida, o fluxo aórtico máximo (dX/dtmax) e o tempo de ejeção ventricular (tempo entre a abertura da válvula aórtica e o fechamento da válvula aórtica, VET) foram medidos. Por fim, o volume sistólico foi obtido como  $VS = DX/DT \times VET$ . A partir daí, obteve-se o DC e, finalmente, o TC.<sup>43</sup> Os dados de VS foram medidos batimento por batimento e calculados, tendo seu valor médio calculado ao longo de 60 s.

### Análise estatística

Em uma primeira etapa, os participantes foram excluídos das análises estatísticas devido a erros de medição (outliers), que foram definidos como  $\geq$  média  $\pm$  dois desvios-padrão combinados.<sup>44</sup>

A confiabilidade teste-reteste dos parâmetros cardiopulmonares e hemodinâmicos foi analisada pela (1) diferença nas médias para detectar viés sistemático, (2) coeficientes de correlação intraclasse (CCI) para examinar a confiabilidade relativa e (3) erro típico (ET) das medições para quantificar a confiabilidade absoluta.<sup>45</sup> Para examinar a diferença das médias, utilizou-se uma abordagem estatística progressiva com inferências baseadas em magnitude para significância prática.<sup>46</sup> Em comparação com o teste de hipótese

Tabela 1 – Parâmetros calculados pelo sistema Cheetah NICOM®

Parâmetro	Equação	unidade de medida
Volume sistólico (VS)	$DC/FC \times 1000$	ml/batimento
Índice do volume sistólico	$VS/ASC$	ml/m <sup>2</sup> /batimento
Débito cardíaco (DC)	$FC \times VS/1000$	l/min
Índice cardíaco (IC)	$DC/ASC$	l/min/m <sup>2</sup>
Pressão arterial média (PAM)	$(PAS + (2 \times PAD))/3$	mmHg
Resistência periférica total	$80 \times (PAM)/DC$	dines x seg/cm <sup>5</sup>
Índice de Resistência Periférica Total	$80 \times (PAM)/IC$	dines x seg/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup>

FC: frequência cardíaca; ASC: área de superfície corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

nula tradicional, que é influenciado pelo tamanho da amostra, inferências baseadas em magnitude fundamentam a análise, a magnitude do efeito observado e determinam se o efeito é menor, similar ou maior que a menor diferença detectável (MDD).<sup>46</sup> Portanto, médias e intervalos de confiança (IC) de 90% foram computados primeiro. Em seguida, investigou-se a disposição das diferenças médias em relação às MDDs. Embora a MDD para a carga máxima foi calculada a partir do desvio padrão combinado multiplicado por 0,2, a MDD para todas as outras variáveis fisiológicas foi calculada a partir dos desvios padrão combinados multiplicados por 0,6, pois sabe-se que as variáveis fisiológicas mostram variabilidade espontânea claramente maior que medidas biomecânicas.<sup>47</sup> Por fim, as probabilidades para o teste 2 mostrando valores “verdadeiros” maiores, semelhantes ou menores que o teste 1 foram determinadas e descritas qualitativamente utilizando-se a seguinte escala probabilística: <1%, *mais improvável*; 1 a <5%, *muito improvável*; 5 a <25%, *improvável*; 25 a <75%, *possivelmente*; 75 a <95%, *provavelmente*; 95 a <99%, *muito provavelmente*, e  $\geq 99\%$ , *bem provável*. Nos casos em que as probabilidades de se ter valores maiores e menores foram  $\geq 5\%$ , as diferenças foram descritas como *pouco claras*. Caso contrário, as diferenças foram interpretadas de acordo com as probabilidades observadas. Para esclarecer o significado das diferenças, diferenças padronizadas rotuladas como tamanhos de efeito (TE) foram calculadas e interpretadas de acordo: 0,2 a <0,6, *pequeno*; 0,6 a <1,2, *moderado*; 1,2 a <2,0, *grande*; 2,0 a <4,0, *muito grande*; e  $\geq 4,0$ , *extremamente grande*. Para expressar a confiabilidade relativa, foram computados os CCI e IC 90%. Os coeficientes foram descritos da seguinte forma: <0,20, *muito baixo*; 0,20 a <0,50, *baixo*; 0,50 a <0,75, *moderado*; 0,75 a <0,90, *alto*; 0,90 a <0,99, *muito alto*; e  $\geq 0,99$ , *extremamente alto*. Para quantificar a confiabilidade absoluta, foram calculados os TE e IC 90%. A significância dos TE foi expressa por meio de padronização para a qual foi aplicada a escala acima para diferenças padronizadas.<sup>47</sup>

As relações entre o TC e as medidas da estrutura e função cardíacas, assim como os parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar, foram investigadas por meio dos coeficientes de correlação de Pearson (r) que foram adequadamente interpretados: <0,1, *trivial*; 0,1 a <0,3, *pequeno*; 0,3 a <0,5, *moderado*; 0,5 a <0,7, *grande*; 0,7 a <0,9, *muito grande*; 0,9 a 1,0, *quase perfeito*.<sup>47</sup> Por fim, foram calculadas as variâncias comuns dos coeficientes de determinações ( $R^2$ ). Desse modo, definiu-se um valor de corte de 50% para esclarecer se duas variáveis são dependentes ou independentes umas das outras.<sup>48</sup>

## Resultados

25 participantes concluíram os dois testes de esforço. 17 participantes (10 homens, 7 mulheres) foram incluídos. 8 participantes foram excluídos devido a erros de medição (outliers). Os dados antropométricos, ecocardiográficos e espiroergométricos dos participantes encontram-se na Tabela 2.

### Confiabilidade

Os dados relativos ao viés sistemático encontram-se na Tabela 3. Os dados mostram as diferenças nas médias entre o

**Tabela 2 – Características antropométricas, ecocardiográficas e de esforço máximo dos participantes (masculino: n = 10; feminino: n = 7)**

Variável	Média $\pm$ 90% IC
Idade (anos)	46 $\pm$ 1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 $\pm$ 0,9
EIVd (mm)	9,6 $\pm$ 0,5
VEdf (mm)	46,9 $\pm$ 1,8
PPed (mm)	9,9 $\pm$ 0,5
FEN (%)	26,9 $\pm$ 2,0
FE (%)	66,0 $\pm$ 2,2
E' (cm/s)	9,9 $\pm$ 1,1
E/E'	8,5 $\pm$ 1,3
Tlim (min:s)	19:42 $\pm$ 4:39
Pmax (W)	187 $\pm$ 23
VO <sub>2max</sub> (ml/min/kg)	33 $\pm$ 4
LAV (%VO <sub>2max</sub> )	60,7 $\pm$ 4,0

IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; SIVd: diástole septal interventricular; VEdf: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; PPed: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; FEN: fração de encurtamento; FE: fração de ejeção; E': velocidade anular mitral máxima durante o enchimento precoce; E/E': razão entre a velocidade de influxo mitral inicial e a velocidade diastólica inicial anular mitral; Tlim: tempo até a exaustão; Pmax: carga máxima de trabalho; VO<sub>2max</sub>: consumo máximo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbico ventilatório.

teste 1 e o teste 2 para todos os parâmetros hemodinâmicos e cardiopulmonares medidos em repouso e durante condições submáximas e máximas de esforço. Para todos os parâmetros, havia diferenças *pouco claras* a *triviais muito prováveis* com TE *pequeno* a *moderado* (TE: 0,2-0,6).

A Tabela 4 resume a confiabilidade relativa e absoluta expressa por CCI e TE, respectivamente, para todos os parâmetros medidos. Os CCI variaram de moderado (CCI: 0,59) a *muito alto* (CCI: 0,98), ao passo que os TE variaram de *pequeno* (TE: 0,3) a *grande* (TE: 1,8). O TC demonstrou confiabilidade relativa e absoluta superior sob todas as condições de medição (CCI: 0,80-0,85; TE: 0,9-1,1) em comparação aos seus parâmetros subjacentes (CCI: 0,59-0,98; TE: 0,3-1,8).

### Relações

A figura 1 mostra as relações entre as medidas ecocardiográficas da estrutura e função cardíacas, os parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar e o TC máximo. O TC máximo apresentou correlação *moderada* com VO<sub>2max</sub> (Figura 1A: r = 0,68;  $R^2 = 0,47$ ) e LAV (Figura 1B: r = 0,55;  $R^2 = 0,31$ ), porém apenas apresentou *pequena* correlação a com espessura da parede ventricular esquerda (Figura 1E: r = 0,33;  $R^2 = 0,11$ ), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (Figura 1F: r = 0,38;  $R^2 = 0,14$ ) e sistólico (Figura 1C: r = -0,32;  $R^2 = 0,11$ ), além de correlação *trivial* com a função diastólica (Figura 1D: r = 0,20;  $R^2 = 0,04$ ).

**Tabela 3 – Alterações nas médias das características hemodinâmicas e cardiorrespiratórias em repouso, submáximas e máximas**

Variável	Teste 1 Média ± 90% IC	Teste 2 Média ± 90% IC	Viés Média ± 90% IC	MDD	Probabilidade (%) para Viés maior/ trivial/menor que MDD	TE ± 90% CI
<b>Repouso</b>						
TC (W)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,1	11,3/77,4/11,3 (pouco claro)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	5,61 ± 0,30	6,04 ± 0,31	+ 0,43 ± 0,19	0,47	43,6/56,4/0,0 (possivelmente trivial)	0,6 ± 0,3 (moderado)
VS (ml)	83 ± 6	87 ± 7	+4 ± 3	10	13,2/86,2/0,6 (provavelmente trivial)	0,3 ± 0,2 (pequeno)
FC (1/min)	71 ± 4	74 ± 5	+3 ± 2	7	15,1/84,4/0,5 (provavelmente trivial)	0,3 ± 0,2 (pequeno)
PAM (mmHg)	96 ± 4	92 ± 4	-4 ± 3	6	8,5/53/38,5 (pouco claro)	0,2 ± 0,2 (pequeno)
<b>Submáximo</b>						
TC (W)	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,4	-0,2 ± 0,3	0,7	9,1/89,9/1,0 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	13,95 ± 1,23	13,66 ± 1,04	-0,29 ± 1,07	1,77	1,6/92,5/5,9 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,5 (pequeno)
VS (ml)	100 ± 7	100 ± 8	-1 ± 6	12	2,9/94,2/2,9 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,4 (pequeno)
FC (1/min)	133 ± 10	131 ± 10	-3 ± 2	15	2,4/91,1/6,5 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,1 (pequeno)
PAM (mmHg)	115 ± 6	112 ± 6	-3 ± 1	9	0,8/90,7/8,5 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,1 (pequeno)
<b>Máximo</b>						
TC (W)	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,5	-0,2 ± 0,3	0,7	11,3/87,0/1,7 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,3 (pequeno)
DC (l/min)	16,09 ± 1,31	15,51 ± 1,28	-0,58 ± 1,01	2,01	1,0/89,9/9,1 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,4 (pequeno)
VS (ml)	98 ± 9	95 ± 10	-3 ± 7	14	1,7/90,1/8,2 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,4 (pequeno)
FC (1/min)	164 ± 7	161 ± 7	-3 ± 3	11	1,0/89,9/9,1 (provavelmente trivial)	0,2 ± 0,2 (pequeno)
PAM (mmHg)	123 ± 6	122 ± 6	-1 ± 4	9	1,8/94,2/4,0 (provavelmente trivial)	0,1 ± 0,3 (pequeno)
P (W)	187 ± 23	190 ± 25	+3 ± 6	38	3,2/95,0/1,8 (muito provavelmente trivial)	0,1 ± 0,1 (pequeno)
VO <sub>2</sub> (l/min)	2,40 ± 0,27	2,39 ± 0,29	-0,01 ± 0,07	0,43	3,1/93,2/3,7 (provavelmente trivial)	0,0 ± 0,1 (pequeno)

IC: intervalo de confiança; MDD: menor diferença detectável; TE: tamanho do efeito; TC: trabalho cardíaco; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; P: carga de trabalho; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio.

## Discussão

Nossos principais achados foram: (1) não houve viés sistemático para todos os parâmetros medidos durante todas as condições, (2) todos os parâmetros hemodinâmicos medidos não invasivamente mostraram confiabilidade teste-reteste pequena a grande, ao passo que o TC<sub>máx</sub> demonstrou confiabilidade superior aos seus parâmetros subjacentes e (3) O TC mostrou-se independente das medidas da estrutura e função cardíacas, bem como dos parâmetros tradicionais do esforço cardiopulmonar.

Nosso primeiro achado foi que não houve viés sistemático durante todas as condições do exame. Esses resultados estão de acordo com estudos posteriores que investigaram os parâmetros de esforço hemodinâmicos e cardiopulmonares.<sup>26,49</sup> No geral, em nosso estudo, o viés sistemático devido à aprendizagem, motivação do indivíduo e efeitos fatigantes, bem como erros nos procedimentos de calibração, podem ser excluídos.<sup>45,50</sup> Essa hipótese sustenta o desenho da nossa pesquisa.

O segundo grande achado foi que todos os parâmetros hemodinâmicos medidos não invasivamente mostraram uma confiabilidade teste-reteste aceitável durante os esforços submáximo, máximo e em repouso. Jones et al.,<sup>26</sup> mostraram, inicialmente, boa confiabilidade teste-reteste da BT em uma população sadia em repouso, bem como durante esforços submáximos e máximos. No entanto, a

confiabilidade teste-reteste aceitável foi impactada pelo fato de que, anteriormente, excluímos um número significativo de outliers (n=8) devido a erros de medição. Vale ressaltar, ainda, que a confiabilidade de nossas medidas de BT foi, até certo ponto, inferior em comparação a um estudo anterior no qual foi avaliada a confiabilidade de uma tecnologia comparável (impedância cardiográfica baseada na morfologia do sinal batimento por batimento) para avaliar a resposta hemodinâmica.<sup>20</sup> Uma possível explicação para as diferenças pode ser pelo fato de que investigamos a confiabilidade sob condições menos padronizadas, e outra explicação poderia estar relacionada a diferenças tecnológicas significativas.

No geral, quando se excluem os outliers, a BT pode ser considerada uma tecnologia apropriada para avaliar não apenas o estado hemodinâmico em um ambiente de pesquisa, mas também na prática cotidiana.

A tarefa central do coração é produzir CO suficiente e manter uma PAM adequada. Portanto, o desempenho cardíaco pode ser melhor explicado pelo TC, por considerar as capacidades de geração de fluxo e de geração pressão do coração.<sup>29</sup>

Na insuficiência cardíaca crônica, a aplicação da medida hemodinâmica ao teste de esforço cardiopulmonar padrão pode ajudar a explicar o mecanismo subjacente de intolerância ao exercício com impacto na tomada de decisão

**Tabela 4 – Confiabilidade relativa (CCI) e absoluta (ET) das características cardiorrespiratórias e hemodinâmicas de repouso, submáximas e máximas**

Variável	Confiabilidade relativa		Confiabilidade absoluta (SI)	
	CCI ± 90% IC	ET ± 90% IC	ET ± 90% IC	ET ± 90% IC
<b>Repouso</b>				
TC (W)	0,80 ± 0,16 (alto)	0,1 ± 0,0		1,1 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,83 ± 0,14 (alto)	0,33 ± 0,11		1,0 ± 0,3 (moderado)
VS (ml)	0,92 ± 0,07 (muito alto)	5 ± 1		0,6 ± 0,2 (moderado)
FC (1/min)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	4 ± 1		0,7 ± 0,2 (moderado)
PAM (mmHg)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	6 ± 2		0,7 ± 0,2 (moderado)
<b>Submáximo</b>				
TC (W)	0,85 ± 0,13 (alto)	0,5 ± 0,1		0,9 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,59 ± 0,28 (moderado)	1,89 ± 0,60		1,8 ± 0,6 (grande)
VS (ml)	0,75 ± 0,19 (alto)	10 ± 3		1,2 ± 0,4 (grande)
FC (1/min)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	4 ± 1		0,4 ± 0,1 (pequeno)
PAM (mmHg)	0,98 ± 0,02 (muito alto)	2 ± 1		0,3 ± 0,1 (pequeno)
<b>Máximo</b>				
TC (W)	0,82 ± 0,15 (alto)	0,5 ± 0,2		1,0 ± 0,3 (moderado)
DC (l/min)	0,73 ± 0,20 (moderado)	1,78 ± 0,57		1,3 ± 0,4 (grande)
VS (ml)	0,75 ± 0,19 (alto)	12 ± 4		1,2 ± 0,4 (grande)
FC (1/min)	0,91 ± 0,08 (muito alto)	6 ± 2		0,7 ± 0,2 (moderado)
PAM (mmHg)	0,82 ± 0,15 (alto)	6 ± 2		1,0 ± 0,3 (moderado)
P (W)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	11,2 ± 3,6		0,4 ± 0,1 (pequeno)
VO <sub>2</sub> (l/min)	0,97 ± 0,03 (muito alto)	0,13 ± 0,04		0,4 ± 0,1 (pequeno)

CCI: coeficiente de correlação intraclassa; IC: intervalo de confiança; ET: erro típico; TE: tamanho do efeito; CV: coeficiente de variação; TC: trabalho cardíaco; DC: débito cardíaco; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; P: carga de trabalho; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio.

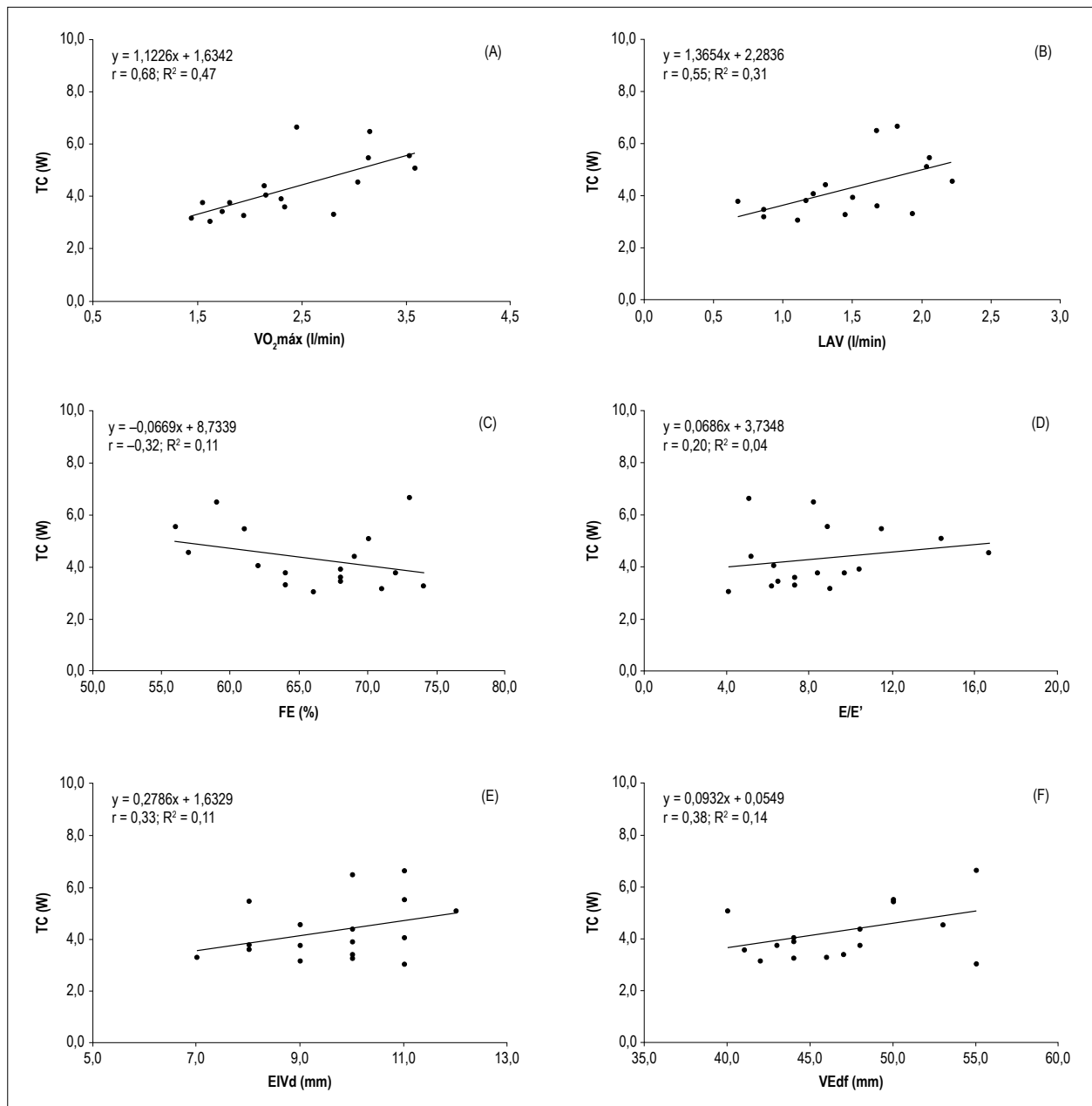
clínica,<sup>31</sup> planejamento terapêutico e desempenho,<sup>32</sup> bem como na estratificação de risco.<sup>51</sup> Chomsky et al.,<sup>31</sup> mostraram que a resposta do DC ao exercício é um forte preditor de mortalidade em candidatos a transplante cardíaco. Além disso, Lang et al.,<sup>35</sup> demonstraram o TC como o preditor mais potente e independente do desfecho de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, podendo aumentar o poder prognóstico do teste de esforço cardiopulmonar tradicional.

Na medicina esportiva, o monitoramento do estado do treinamento é essencial para orientar o processo de treinamento. O treinamento leva a mudanças estruturais e funcionais significativas do sistema cardiovascular.<sup>6</sup> Em um estudo cruzado randomizado, Marshall et al.,<sup>38</sup> avaliaram o efeito do treinamento físico moderado sobre o desempenho cardíaco em adultos não atletas. Devido ao treinamento, o TC<sub>máx</sub> aumentou 16%, enquanto o TC em repouso permaneceu inalterado. Em atletas altamente treinados, que praticam treino de resistência, Schlader et al.,<sup>37</sup> encontraram valores de TC<sub>máx</sub> duplos em comparação com não atletas. Esses resultados foram confirmados por Klasnja et al.,<sup>3</sup> em jogadores de futebol e basquete.

No nosso estudo, o TC<sub>máx</sub> mostrou confiabilidade superior aos parâmetros individuais fisiológicos subjacentes. No entanto, deve-se notar que a confiabilidade do TC foi

potencialmente influenciada pela confiabilidade da PAM (que foi maior) e não pela confiabilidade do VS e DC (que foram menores). Assim, o TC medido pela BT parece ser viável devido ao seu caráter alternativo. No entanto, é importante mencionar que obtivemos uma média de todos os dados da BT medidos batimento a batimento, incluindo o TC, ao longo de 60 s, o que pode também ter melhorado artificialmente nossos resultados estatísticos. O motivo da utilização do nosso método de processamento de dados foi que o nosso objetivo era investigar o desempenho cardíaco global. Essa abordagem de processamento de dados é evidentemente inadequada quando se pretende avaliar alterações cardíacas transitórias durante o esforço, como a isquemia. Tendo em vista que a confiabilidade batimento a batimento das medidas baseadas em BT permanece desconhecida, recomendamos outras tecnologias baseadas em impedância, que oferecem análises confiáveis batimento a batimento dos parâmetros hemodinâmicos durante o exercício.<sup>20</sup>

O terceiro achado principal foi que o TC foi considerado independente da estrutura e função cardíaca em repouso, bem como dos parâmetros tradicionais de esforço cardiopulmonar. Klasnja et al.,<sup>3</sup> demonstraram anteriormente uma correlação fraca entre os parâmetros de TC<sub>máx</sub> e em repouso da morfologia e função ventriculares esquerdas.<sup>3</sup> Também não encontramos



**Figura 1** – Relações entre o TC e características cardiorrespiratórias e ecocardiográficas estabelecidas. TC: trabalho cardíaco;  $VO_{2\text{máx}}$ : consumo máximo de oxigênio; LAV: limiar anaeróbico ventilatório; FE: fração de ejeção; E/E': razão entre a velocidade inicial de influxo mitral e a velocidade diastólica inicial do anel mitral; r: Coeficiente de correlação de Pearson;  $R^2$ : coeficiente de determinação.

forte relação entre o  $TC_{\text{máx}}$  e os achados ecocardiográficos em repouso. Nossos achados mostram mais uma vez que os parâmetros de repouso não podem ser usados para estimar o desempenho cardiovascular máximo.

Pela primeira vez, motivados por nossas estatísticas progressivas,<sup>47</sup> relatamos as MDDs de todos os parâmetros de BT investigados. Do ponto de vista prático, os limiares fornecidos podem ser usados como um arcabouço para avaliar adultos saudáveis, para determinar se as diferenças observadas nos parâmetros analisados devem ser interpretadas ou não na rotina médica diária. Além disso, é promissor

utilizar esses limiares como valores de corte para efeitos mínimos requeridos detectados por estudos longitudinais ou transversais usando as medidas de BT aqui investigadas, no futuro. Por exemplo, em adultos saudáveis, a MDD calculada do TC foi de 0,7 W, o que significa que diferenças longitudinais ou transversais só devem ser interpretadas quando esse valor de corte é excedido.

A principal limitação do nosso estudo é a alta taxa de abandono ( $n = 8$ ). No entanto, para detectar outliers, eles foram definidos objetivamente como valores maiores que o desvio padrão combinado. Com base nessa abordagem

e nos adultos saudáveis recrutados, pode-se supor que os outliers detectados não apresentavam causa fisiológica. Ao contrário, é mais provável que os outliers identificados tenham uma causa técnica subjacente. Portanto, são necessárias melhorias adicionais na BT como, por exemplo, em relação à aplicação e à qualidade dos eletrodos. Conseqüentemente, erros técnicos devem ser executados por algoritmos próprios antes de se possibilitar decisões válidas. Quando reunidos esses aspectos, nossos achados indicam que a BT só pode ser considerada uma tecnologia confiável para medir parâmetros hemodinâmicos após a exclusão de outliers.

## Conclusão

Em conclusão, nesta fase, nossos resultados impedem o uso clínico da BT em indivíduos saudáveis quando os outliers não são identificados, mesmo que um estudo anterior pareça demonstrar sua possível aplicação em um ambiente de pesquisa estritamente controlado.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Coll MT, Dinh W; Obtenção de dados: Coll MT, Kiefer C, Dinh W; Análise e interpretação dos dados: Hoppe MW, Dinh W; Análise estatística: Hoppe MW; Obtenção de financiamento: Krahn T,

Mondritzki T, Dinh W; Redação do manuscrito: Coll MT, Hoppe MW, Boehme P, Dinh W; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Coll MT, Boehme P, Krahn T, Kiefer C, Kramer F, Mondritzki T, Pirez P.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Bayer Pharma.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Christian Kiefer pela University Hospital Witten/Herdecke.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University of Witten/Herdecke sob o número de protocolo 131/2914. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia*. 2008;63(2):172-81.
2. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Burkhoff D. Cardiac output and cardiopulmonary responses to exercise in heart failure: application of a new bio-reactance device. *J Card Fail*. 2007;13(8):629-36.
3. Klasnja AV, Jakovljevic DG, Barak OF, Popadic Gacesa JZ, Lukac DD, Grujic NG. Cardiac power output and its response to exercise in athletes and non-athletes. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(3):201-5.
4. Myers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):377-86.
5. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989;80(4):769-81.
6. Kovacs R, Baggish AL. Cardiovascular adaptation in athletes. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):46-52.
7. Rerych SK, Scholz PM, Sabiston DC, Jr., Jones RH. Effects of exercise training on left ventricular function in normal subjects: a longitudinal study by radionuclide angiography. *Am J Cardiol*. 1980;45(2):244-52.
8. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*. 1981;47(1):33-9.
9. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation*. 1995;92(1):47-53.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
11. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med*. 2005 Feb;26 (Suppl 1):S49-55.
12. Lang CC, Agostoni P, Mancini DM. Prognostic significance and measurement of exercise-derived hemodynamic variables in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(8):672-9.
13. Becklake MR, Frank H, Dagenais GR, Ostiguy GL, Guzman CA. Influence of age and sex on exercise cardiac output. *J Appl Physiol*. 1965;20(5):938-47.
14. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(2):429-35.
15. Nicoletti I, Ciccoira M, Zanolla L, Franceschini L, Brighetti G, Pilati M, et al. Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure patients: relation to exercise capacity and therapeutic implications. *Congest Heart Fail*. 2003;9(3):148-54.
16. Lund-Johansen P. The dye dilution method for measurement of cardiac output. *Eur Heart J*. 1990 Dec;11(Suppl I):6-12.
17. Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, Humen DP, Teo KK. Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: Novel techniques and new advances. *Sports Med*. 1999;27(4):241-60.
18. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348(1):5-14.
19. Harvey S, Stevens K, Harrison D, Young D, Brampton W, McCabe C, et al. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2006;10(29):iii-iv, ix-xi, 1-133.



20. Gordon N, Abbiss CR, Maiorana AJ, Marstron KJ, Peiffer JJ. Intrarater reliability and agreement of the physioflow bioimpedance cardiography device during rest, moderate and high-intensive exercise. *Kinesiology*. 2018;50(1 Suppl 1):140-9.
21. Maurer MM, Burkhoff D, Maybaum S, Franco V, Vittorio TJ, Williams P, et al. A multicenter study of noninvasive cardiac output by bioreactance during symptom-limited exercise. *J Card Fail*. 2009;15(8):689-99.
22. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H583-9.
23. Jakovljevic DG, Moore S, Hallsworth K, Fattakhova G, Thoma C, Trenell MI. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance and bioreactance methods at rest and during exercise. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(2):63-8.
24. Marik PE, Levitov A, Young A, Andrews L. The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest*. 2013;143(2):364-70.
25. Elliott A, Hull JH, Nunan D, Jakovljevic DG, Brodie D, Ansley L. Application of bioreactance for cardiac output assessment during exercise in healthy individuals. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(5):945-51.
26. Jones TW, Houghton D, Cassidy S, MacGowan GA, Trenell MI, Jakovljevic DG. Bioreactance is a reliable method for estimating cardiac output at rest and during exercise. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):386-91.
27. Tan LB. Evaluation of cardiac dysfunction, cardiac reserve and inotropic response. *Postgrad Med J*. 1991;67(Suppl 1):S10-20.
28. Cotter G, Williams SC, Vered Z, Tan LB. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(3):215-22.
29. Tan LB. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Res*. 1987;21(8):615-22.
30. Cooke GA, Marshall P, al-Timman JK, Wright DJ, Riley R, Hainsworth R, et al. Physiological cardiac reserve: development of a non-invasive method and first estimates in man. *Heart*. 1998;79(3):289-94.
31. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN 3rd, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*. 1996;94(12):3176-83.
32. Wilson JR, Groves J, Rayos G. Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;94(7):1567-72.
33. Grodin JL, Mullens W, Dupont M, Wu Y, Taylor DO, Starling RC, et al. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):689-96.
34. Williams SC, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, et al. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1496-503.
35. Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK, Mancini DM. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):33-8.
36. Bromley PD, Hodges LD, Brodie DA. Physiological range of peak cardiac power output in healthy adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):240-6.
37. Schlader ZJ, Mundel T, Barnes MJ, Hodges LD. Peak cardiac power output in healthy, trained men. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(6):480-4.
38. Marshall P, Al-Timman J, Riley R, Wright J, Williams S, Hainsworth R, et al. Randomized controlled trial of home-based exercise training to evaluate cardiac functional gains. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(5):477-83.
39. Evangelista A, Gaudio C, De Castro S, Faletta F, Nesser HJ, Kuvín JT, et al. Three-dimensional echocardiography--state-of-the-art. *Indian Heart J*. 2008;60(3 Suppl C):C3-9.
40. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
41. Hoppe MW, Sperlich B, Baumgart C, Janssen M, Freiwald J. Reliability of selected parameters of cycling ergospirometry from the powercube-ergo respiratory gas analyser. *Sportverletz Sportschaden*. 2015;29(3):173-9.
42. Raval NY, Squara P, Cleman M, Yalamanchili K, Winklmaier M, Burkhoff D. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioreactance technique. *J Clin Monit Comput*. 2008;22(2):113-9.
43. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):340-8.
44. Vickery WM, Dascombe BJ, Baker JD, Higham DG, Spratford WA, Duffield R. Accuracy and reliability of GPS devices for measurement of sports-specific movement patterns related to cricket, tennis, and field-based team sports. *J Strength Cond Res*. 2014;28(6):1697-705.
45. Hopkins WG. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*. 2000;30(1):1-15.
46. Batterham AM, Hopkins WG. Making meaningful inferences about magnitudes. *Int J Sports Physiol Perform*. 2006;1(1):50-7.
47. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):3-13.
48. Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Research methods in physical activity. Champaign: Human Kinectcs; 2005.
49. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1191-4.
50. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med*. 1998;26(4):217-38.
51. Metra M, Faggiano P, D'Aloia A, Nodari S, Gualeni A, Raccagni D, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(4):943-50.

