

Como Eu Faço Myocardial Work: Por Que e Para Quem?

My Approach to Myocardial Work: Why and for Whom?

Rodolfo de Paula Lustosa,^{1,2,3} Arnaldo Rabischoffsky,^{2,4} Eliza de Almeida Gripp^{4,5}

Hospital Copastar,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

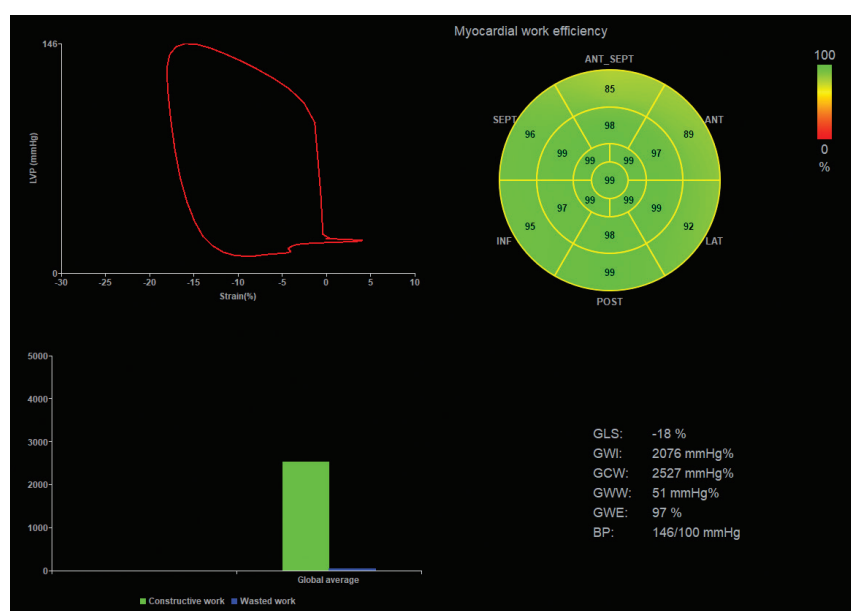
Hospital Américas Medical City,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Quinta D'Or,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF),⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Figura Central: Como Eu Faço Myocardial Work: Por Que e Para Quem?



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2023;36(3):e20230052

Cálculo do GWE do VE. Modelo de 17 segmentos mostrando os valores segmentares do GWE. Valores segmentares de GWE preservados são apresentados em verde e expressos em %. Os valores do GWI, GCW, GWW, GWE e pressão arterial do paciente são mostrados em branco. GCW: global constructive work; GWE: global work efficiency; GWI: global work index; GWW: global wasted work (Fonte: Autor).

Resumo

O surgimento de uma nova ferramenta não invasiva conhecida como *miocardial work* para avaliação da função ventricular que independe das condições de carga foi fundamental no avanço dos métodos de imagem vigentes

como o *strain* miocárdico, considerada uma técnica sensível na detecção de disfunção subclínica, entretanto, ainda dependente das condições de carga, impossibilitando diferenciar alteração contrátil da interferência somente causada pelo aumento da pós-carga. Essa nova tecnologia incorporada ao *strain* miocárdico aumentará a sensibilidade do método.

Correspondência: Rodolfo de Paula Lustosa •

Américas Medical City, Ecocardiografia. Av Jorge Curi, 550. CEP: 22275-001.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: rodolfolustosa@gmail.com

Artigo recebido em 02/06/2023; revisado em 02/06/2023;

aceito em 02/06/2023

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230052>

Introdução

O conceito das curvas de pressão-volume é amplamente usado na fisiologia cardiovascular e para avaliação da função cardíaca.¹⁻³ Trabalhos experimentais demonstraram a possibilidade de avaliar a performance global dos ventrículos através de um índice de contratilidade que

independe das condições de carga. Esse conceito ainda não se tornou “padrão ouro” na prática clínica e na pesquisa devido às técnicas invasivas ainda serem necessárias para determinação dessas curvas. Entretanto, os trabalhos demonstraram que a estimativa não invasiva dessas curvas é um forte preditor de eventos independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como demonstrado no estudo de Spevack et al.⁴

Como eu faço

De acordo com o mesmo princípio das curvas de pressão-volume, o conceito da avaliação não invasiva do *myocardial work* (MW) foi publicado por Russell et al.⁵ em 2012. Segundo os autores, a determinação pelo ecodopplercardiograma da área da curva pressão-strain refletiria o MW e o consumo de oxigênio. Atualmente, o cálculo do MW pelo ecodopplercardiograma é realizado utilizando um software comercialmente disponível (EchoPac, GE sistemas médicos). Os índices de MW são estimados através da combinação da estimativa não invasiva do pico da pressão do ventrículo esquerdo (VE) utilizando as medidas da pressão arterial com o esfigmomanômetro (no qual se assume que o pico sistólico da pressão do VE é igual ao pico da pressão sistólica arterial) associadas aos dados ecocardiográficos de curvas do *strain*.

Após calcular o *strain* e introduzir os valores da pressão arterial obtidos pelo esfigmomanômetro, os tempos de abertura e fechamento das valvas aórtica e mitral são identificados pelo ecocardiograma no plano apical 3 câmaras. Uma curva pressão-strain do VE é então construída com os dados do *strain* de todo o ciclo cardíaco, de acordo com o tempo de duração do relaxamento e contração isovolumétrica, das fases de ejeção e enchimento definidas pelos tempos de abertura e fechamento das valvas aórtica e mitral e dos valores da pressão arterial.⁶

O trabalho do VE é calculado como um produto entre a taxa de encurtamento segmentar e a pressão instantânea do VE. Os seguintes índices são derivados da medida do trabalho cardíaco pelo ecocardiograma (Figura Central):

Global work index (GWI): trabalho total calculado do fechamento da valva mitral até a abertura da valva mitral representando a área da curva fornecida pelo *software* (valor em mmHg%);

Global constructive work (GCW): trabalho realizado por um segmento durante o encurtamento na sístole adicionado ao trabalho negativo durante o alongamento na diástole que representa o trabalho que contribui para a contratilidade miocárdica (valor em mmHg%);

Global wasted work (GWW): trabalho negativo realizado por um segmento durante seu alongamento na sístole adicionado ao trabalho realizado durante o encurtamento na diástole que representa o trabalho que não contribui para a contratilidade miocárdica (valor em mmHg%);

Global work efficiency (GWE): relação do GCW dividido pela soma de GCW e GWW, representando a medida de performance do VE (valor em %).

As médias dos valores de normalidade reportadas⁷ são de 2010 mmHg% (intervalo de confiança [IC] 95%: 1907 a

2113 mmHg%) e 2278 mmHg% (IC 95%: 2186 a 2369 mmHg%) para GWI e GCW, respectivamente. A média para GWW é de 80 mmHg% (IC 95%: 73 a 87 mmHg%) e para GWE é de 96% (IC 95%: 96% a 96%). A diferença entre homens e mulheres significativamente contribui para as variações de normalidade para GWI, GWW e GWE.

Aplicabilidade

Doença isquêmica cardíaca

A utilização do MW na doença arterial coronariana pode ser dividida no contexto das síndromes coronarianas agudas e da doença arterial coronariana crônica. Além disso, não somente os valores globais são relevantes, como também os valores regionais derivados do *software*. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), o estudo de El Mahdoui et al.⁸ evidenciou que GWE foi reduzido em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) pós IAMCSST em comparação com indivíduos saudáveis e aqueles com fatores de risco para doenças cardiovasculares. Estudo de Lustosa et al.⁹ demonstrou em uma coorte de 600 pacientes pós IAMCSST que os índices de trabalho cardíaco eram reduzidos 3 meses após o evento índice em pacientes que apresentaram remodelamento ventricular. O mesmo autor demonstrou que valores reduzidos de GWE (< 86%) medidos pelo ecodopplercardiograma transtorácico nas primeiras 48 horas de admissão do IAMCSST estaria associado com pior prognóstico.¹⁰ O trabalho de Meimoun et al.¹¹ demonstrou que, em pacientes com IAMCSST anteriormente tratados com intervenção coronariana percutânea, GCW foi um fator independente para recuperação global e segmentar do VE e estava significativamente reduzido em pacientes que apresentaram complicações intra-hospitalares.

No contexto de avaliação regional do MW, o estudo de Boe et al.¹² demonstrou que a presença de valores regionais reduzidos de GWI poderiam identificar oclusão coronariana em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST). Estudo de Lustosa et al.,¹³ através de valores regionais de GWI, demonstrou que valores regionais reduzidos de GWI no território da artéria culpada foram independentemente associados a remodelamento cardíaco precoce.

O MW também foi estudado na doença arterial coronariana crônica. Estudo de Edwards et al.¹⁴ avaliou 115 pacientes com FEVE normal encaminhados para angiografia coronariana devido a diferentes indicações e demonstrou que um valor inferior a 1810 mmHg% para o GWI foi um preditor para doença arterial coronariana significativa (definido por estenose acima de 70%) com uma sensibilidade de 92% e especificidade de 51%. Estudo de Borrie et al.¹⁵ demonstrou que os índices de MW podem ser utilizados na ecocardiografia com *stress* para identificação de isquemia miocárdica.

Cardiomiopatias

O principal papel da análise do MW na prática clínica para avaliação de pacientes com cardiomiopatias tem foco em pacientes com cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia

hipertrófica (CMH) e amiloidose cardíaca (AC). No trabalho de Chan et al.¹⁶ foi observada a diferença entre os índices de MW em pacientes com hipertensão e CMD (19 pacientes não-isquêmicos e 10 pacientes isquêmicos). Os autores reportaram que GWI, GCW e GWE estavam significativamente reduzidos e GWW estava significativamente aumentado em pacientes com CMD em comparação com o grupo controle. O estudo de Schrub et al.¹⁷ investigou a relação entre a análise do MW e a tolerância ao exercício em 51 pacientes com CMD submetidos a um teste de exercício cardiopulmonar para avaliar o desempenho do exercício e relatou que, em pacientes com CMD e dissincronismo intraventricular, a eficiência do trabalho septal foi o único preditor de capacidade de exercício na análise multivariada ($\beta = 0,68$, $p = 0,03$). Estudo de Cui et al.¹⁸ comparou os índices de MW em 30 pacientes com CMD e 30 pacientes saudáveis e observou valores significativamente reduzidos dos índices de MW no grupo CMD em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Em 2019, Galli et al.¹⁹ estudaram 82 pacientes com CMH não obstrutiva submetidos à avaliação de análise de MW. Os pacientes também realizaram ressonância magnética cardíaca para estimar a fibrose do VE com realce tardio pelo gadolínio. Os autores relataram que o GCW é significativamente reduzido em CMH e FEVE normal e um valor de corte de 1623 mmHg% demonstrou sensibilidade de 82% e especificidade de 67% para prever fibrose do VE nessa população (área sob a curva [AUC] 0,80, IC 95%: 0,66 a 0,93, $p < 0,001$). Trabalho de Hiemstra et al.²⁰ relatou o papel prognóstico da análise de MW em 110 pacientes com CMH não obstrutiva. Os pacientes com GCW > 1730 mmHg% apresentaram sobrevida melhor em comparação àqueles com GCW < 1730 mmHg% (log-rank 11,2, $p = 0,001$).

O valor da aplicação clínica dos índices MW em pacientes com AC foi relatado por Clemmensen et al.²¹ O objetivo dos autores foi caracterizar o MW em repouso e no pico durante o exercício em pacientes com AC. Observaram que pacientes com AC apresentam valores de índices de MW significativamente reduzidos e essa diferença foi mais evidente com o exercício em comparação com indivíduos saudáveis. Em outro estudo, as implicações prognósticas da análise de MW foram demonstradas em 100 pacientes com AC.²² Pacientes com GWI < 1043 mmHg% apresentaram maior número de eventos do que pacientes com GWI > 1043 mmHg% (hazard ratio [HR] 2,3, IC 95%: 1,2 a 4,3, $p = 0,01$). Além disso, pacientes com GWI < 1039 mmHg% apresentaram maior risco de mortalidade por todas as causas do que pacientes com GWI > 1039 mmHg% (HR 2,6, IC 95%: 1,2 a 5,5, $p < 0,05$).

ICFEr e resposta à terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

Os primeiros relatos na prática clínica sobre a aplicação de MW em pacientes com ICFEr foram observados em 2013. Em um estudo experimental, Russell et al.²³ avaliaram o WW ratio (WWR) em 6 cães anestesiados com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e 28 pacientes com cardiomiopatia, incluindo pacientes com BRE e TRC. O estudo demonstrou uma forte correlação entre WWR estimado de forma invasiva e não

invasiva em cães ($r = 0,94$) e pacientes ($r = 0,96$) com valores mais elevados de WWR global em pacientes com BRE. O trabalho de Galli et al.²⁴ estimou o GCW e GWW em 97 pacientes antes da TRC e no seguimento de 6 meses. Os autores mostraram que a adição de GCW > 1057 mmHg% e GWW > 384 mmHg% a um modelo basal aumentou significativamente o poder do modelo para identificar respondedores de TRC e relataram boa especificidade (100%) e valor preditivo positivo (100%), mas baixa sensibilidade (22%), valor preditivo negativo (41%) e acurácia (49%). Em outro estudo²⁵ os autores mostraram também em 97 pacientes submetidos a implante de TRC que um GCW > 1057 mmHg% (odds ratio [OR] 14,69, $p = 0,005$) e *septal flash* (OR 8,05, $p = 0,004$) foram os únicos preditores de resposta à TRC. O estudo de Cvijic et al.²⁶ calculou o trabalho segmentar do miocárdio em 26 pacientes com ritmo sinusal e cardiomiopatia não isquêmica. Antes da TRC, o trabalho se distribuía de modo não uniforme com o trabalho reduzido em parede septal e anteroseptal e trabalho aumentado em paredes lateral e posterior ($p < 0,001$). Os autores mostraram que após TRC a distribuição do trabalho segmentar foi uniforme. A assimetria de MW entre os segmentos septais e a parede lateral também foi observada em um estudo prospectivo multicêntrico com 200 pacientes.²⁷ Os autores mostraram que a diferença de trabalho entre o septo e a parede lateral previu a resposta da TRC com a AUC de 0,77 (IC 95%: 0,70 a 0,84) e, combinando com a viabilidade septal pela ressonância magnética cardíaca, a AUC aumentou para 0,88 (IC 95%: 0,81 a 0,95). A importância prognóstica do cálculo do MW em pacientes com insuficiência cardíaca foi demonstrada por van der Bijl et al.²⁸ em uma coorte de pacientes com indicações classe I para TRC. Os autores demonstraram que pacientes com eficiência energética menor (GWE $< 75\%$) antes da TRC demonstraram menor taxa de eventos que pacientes com uma eficiência energética maior (GWE $> 75\%$). Trabalho de Bouali et al.²⁹ investigou o efeito do tratamento com sacubitril/valsartan nos índices de MW em 79 pacientes com ICFEr e relatou que o tratamento aumentou significativamente o GCW (1023 ± 449 mmHg% para 1424 ± 484 mmHg%, $p < 0,001$) e GWE (87% [78% a 90%] a 90% [86% a 95%], $p < 0,001$). O GCW foi o único preditor de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) (HR 0,99, IC 95%: 0,99 a 1,00, $p = 0,04$). Além disso, GCW < 910 mmHg% foi relacionado a um alto risco de MACE (HR 11,09, IC 95%: 1,45 a 98,94, $p = 0,002$, teste log-rank $p < 0,001$). Em outro estudo de Wang et al.,³⁰ foi investigada uma coorte de 508 pacientes ($62,9 \pm 15,8$ anos, 29,1% mulheres) com FEVE $\leq 40\%$. Os autores mostraram que GWI < 750 mmHg% foi associado à mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca significativamente maior e à morte por todas as causas significativamente maior (HR 3,33, IC 95%: 2,31 a 4,80) do que em pacientes com GWI ≥ 750 mmHg%. Em relação às observações desses estudos, a análise de MW em pacientes com ICFEr pode ser valiosa para identificar respondedores à TRC e fornecer informações prognósticas nessa população.

A avaliação dos índices de MW na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) foi relatada em 2019 por Przewlocka-Kosmala et al.³¹ No estudo STRUCTURE

(Spironolactone in myocardial dysfunction with reduced exercise capacity), com 57 pacientes randomizados para espironolactona e 57 para placebo, os autores mediram os índices de MW em repouso e imediatamente após o exercício no basal e aos 6 meses de acompanhamento e relataram GCW como um melhor determinante da capacidade de exercício do que o *strain* na ICFEp.

Doença valvar

A aplicação clínica da análise MW na doença valvar também foi explorada em estudos anteriores. O estudo de Hubert et al.³² estudou a mecânica do VE com análise de MW em 37 pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência mitral funcional importante submetidos a reparo percutâneo da valva mitral e comparou com 19 pacientes com insuficiência mitral funcional em tratamento clínico otimizado. Os autores relataram que o GCW melhorou significativamente em ambos os grupos e demonstraram que o GWI identifica pacientes com pior evolução (AUC = 0,882, $p = 0,009$), principalmente pacientes com $\text{GWI} < 482 \text{ mmHg\%}$. Papadopoulos et al.³³ investigaram os preditores ecocardiográficos de resposta clínica e remodelamento reverso do VE em 86 pacientes com insuficiência mitral funcional grave e alto risco cirúrgico, incluindo índices de MW. Os autores relataram que GWI e GCW basais foram associados a uma redução do volume diastólico final do VE um ano após a intervenção MitraClip e o GCW foi a única variável associada a uma redução do volume sistólico final do VE. O procedimento MitraClip foi associado a melhora significativa em GWI ($p = 0,045$) e GCW ($p < 0,001$). O trabalho de Yedidya et al.³⁴ avaliou o impacto prognóstico dos índices de MW na insuficiência mitral funcional. Em 143 pacientes com insuficiência mitral funcional, os piores valores de GWI e GCW e os melhores valores de GWW e GWE refletiram independentemente um pior prognóstico nessa população.

A relação entre estenose aórtica grave e análise MW foi explorada por Jain et al.³⁵ em uma coorte de 35 pacientes submetidos à troca percutânea da valva aórtica (TAVR). Os autores se propuseram a avaliar os índices de MW na estenose aórtica grave com a adição do gradiente aórtico médio à pressão arterial sistólica não invasiva. Com base nesse método, que apresentou alta correlação ($r = 0,92$), os autores demonstraram que o GWI reduziu de pré-TAVR para pós-TAVR ($1856,2 \text{ mmHg\%} \pm 704,6$ versus $1534,8 \text{ mmHg\%} \pm 385$). O trabalho de Fortuni et al.³⁶ utilizou o mesmo cálculo dos índices de MW na estenose aórtica grave que se mostraram independentemente associados a sintomas de insuficiência cardíaca. D'Andrea et al.³⁷ recrutaram 115 pacientes assintomáticos com insuficiência aórtica grave e 55 controles. O GWE foi significativamente reduzido em pacientes com insuficiência aórtica em comparação com controles ($87,1\% \pm 3,3\%$ versus $94,4\% \pm 4,1\%$, $p < 0,01$) e o *strain* e GWE foram fortes preditores independentes da reserva contrátil, sugerindo dano subclínico precoce nessa população. Em recente revisão de Muthukumar et al.³⁸ sobre a associação entre prolapso maligno da valva mitral e morte súbita cardíaca, os autores relataram que pacientes com prolapso da valva mitral e disjunção do anel mitral apresentaram valores mais elevados de índice regional de MW na região pósterio-lateral

de segmentos do VE, sugerindo a hipótese de maior trabalho devido à tração repetida causar maior demanda energética e estresse nestes segmentos.

Limitações e direções futuras

Assim como qualquer nova tecnologia, precisa ser difundida para amplo conhecimento do protocolo, com curva de aprendizado e melhoria da expertise. Um novo software que veio substituir o método ouro invasivo é o objetivo que os pesquisadores sempre buscam para reduzir as complicações inerentes aos métodos invasivos, como nesse caso o cateterismo cardíaco. Por enquanto, somente existe um software disponível de uma única empresa.

As limitações técnicas estão mais relacionadas àquelas clássicas do *strain*. Por exemplo, precisa de janela acústica e frame rate adequados, ausência de taquicardia e ritmo regular. Em relação à medida da pressão arterial, precisa ser aferida de forma correta e pacientes com estenose aórtica ou com obstrução fixa da via de saída do VE são excluídos, pois a pressão sistólica aferida de forma não invasiva não equivale à medida invasiva. A medida da pressão arterial necessita ser adequada.

Além disso, o MW não serve para avaliar casos que apresentam importante remodelamento cardíaco. É uma técnica promissora ainda em desenvolvimento.

Conclusão

O desenvolvimento de um novo software associado ao *strain* que apresenta boa sensibilidade e especificidade, inserindo somente as medidas de pressão arterial de forma não invasiva será importante na avaliação das alterações subclínicas que a fração de ejeção não é capaz de detectar, auxiliando no tratamento precoce de diversas doenças que acometem o miocárdio, como doenças infiltrativas, valvares e isquêmicas, mudando o prognóstico.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lustosa RP, Rabischoffsky A, Gripp EA.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Suga H, Sagawa K, Kostiuik DP. Controls of Ventricular Contractility Assessed by Pressure-Volume Relation, Emax. *Cardiovasc Res.* 1976;10(5):582-92. doi: 10.1093/cvr/10.5.582.
2. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-Systolic Pressure/Volume Ratio: A New Index of Ventricular Contractility. *Am J Cardiol.* 1977;40(5):748-53. doi: 10.1016/0002-9149(77)90192-8.
3. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio. *Circ Res.* 1973;32(3):314-22. doi: 10.1161/01.res.32.3.314.
4. Spevack DM, Karl J, Yedlapati N, Goldberg Y, Garcia MJ. Echocardiographic Left Ventricular End-Diastolic Pressure Volume Loop Estimate Predicts Survival in Congestive Heart Failure. *J Card Fail.* 2013;19(4):251-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.02.003.
5. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Remme EW, et al. A Novel Clinical Method for Quantification of Regional Left Ventricular Pressure-Strain Loop Area: A Non-Invasive Index of Myocardial Work. *Eur Heart J.* 2012;33(6):724-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016.
6. van der Bijl P, Kostyukevich M, El Mahdiui M, Hansen G, Samset E, Marsan NA, et al. A Roadmap to Assess Myocardial Work: From Theory to Clinical Practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(12):2549-54. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.05.028.
7. Truong VT, Vo HQ, Ngo TNM, Mazur J, Nguyen TTH, Pham TTM, et al. Normal Ranges of Global Left Ventricular Myocardial Work Indices in Adults: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(4):369-377.e8. doi: 10.1016/j.echo.2021.11.010.
8. El Mahdiui M, van der Bijl P, Abou R, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Healthy Individuals and Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(9):1120-27. doi: 10.1016/j.echo.2019.05.002.
9. Lustosa RP, van der Bijl P, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, Kostyukevich MV, Marsan NA, et al. Noninvasive Myocardial Work Indices 3 Months after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Prevalence and Characteristics of Patients with Postinfarction Cardiac Remodeling. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(10):1172-79. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.001.
10. Lustosa RP, Butcher SC, van der Bijl P, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, Kostyukevich MV, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency and Long-Term Prognosis in Patients after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(3):e012072. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.012072.
11. Meimoun P, Abdani S, Stracchi V, Elmekies F, Boulanger J, Botoro T, et al. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(10):1180-90. doi: 10.1016/j.echo.2020.07.008.
12. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, et al. Non-Invasive Myocardial Work Index Identifies Acute Coronary Occlusion in Patients with Non-ST-Segment Elevation-Acute Coronary Syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(11):1247-55. doi: 10.1093/ehjci/jev078.
13. Lustosa RP, Fortuni F, van der Bijl P, Goedemans L, El Mahdiui M, Montero-Cabezas JM, et al. Left Ventricular Myocardial Work in the Culprit Vessel Territory and Impact on Left Ventricular Remodelling in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(3):339-47. doi: 10.1093/ehjci/jeaa175.
14. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients with Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(8):947-57. doi: 10.1016/j.echo.2019.02.014.
15. Borrie A, Goggin C, Ershad S, Robinson W, Sasse A. Noninvasive Myocardial Work Index: Characterizing the Normal and Ischemic Response to Exercise. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(10):1191-200. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.003.
16. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, et al. A New Approach to Assess Myocardial Work by Non-Invasive Left Ventricular Pressure-Strain Relations in Hypertension and Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(1):31-9. doi: 10.1093/ehjci/jez131.
17. Schrub F, Schnell F, Donal E, Galli E. Myocardial Work is a Predictor of Exercise Tolerance in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Left Ventricular Dyssynchrony. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(1):45-53. doi: 10.1007/s10554-019-01689-4.
18. Cui C, Liu L, Li Y, Liu Y, Huang D, Hu Y, et al. Left Ventricular Pressure-Strain Loop-Based Quantitative Examination of the Global and Regional Myocardial Work of Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(10):2834-45. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.06.008.
19. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, et al. Myocardial Constructive Work is Impaired in Hypertrophic Cardiomyopathy and Predicts Left Ventricular Fibrosis. *Echocardiography.* 2019;36(1):74-82. doi: 10.1111/echo.14210.
20. Hiemstra YL, van der Bijl P, El Mahdiui M, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Myocardial Work in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for Outcome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(10):1201-8. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.010.
21. Clemmensen TS, Eiskjær H, Mikkelsen F, Granstam SO, Flachskampf FA, Sørensen J, et al. Left Ventricular Pressure-Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(5):573-82. doi: 10.1016/j.echo.2019.11.018.
22. Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, Mikkelsen F, Sørensen J, Granstam SO, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Myocardial Work Indices in Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(6):695-704. doi: 10.1093/ehjci/jeaa097.
23. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, Wilhelmsen N, Skulstad H, Gjesdal O, et al. Assessment of Wasted Myocardial Work: A Novel Method to Quantify Energy Loss Due To Uncoordinated Left Ventricular Contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(7):H996-1003. doi: 10.1152/ajpheart.00191.2013.
24. Galli E, Leclercq C, Fournet M, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(2):220-30. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.009.
25. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, et al. Role of Myocardial Constructive Work in the Identification of Responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(9):1010-18. doi: 10.1093/ehjci/jex191.
26. Cvijic M, Duchenne J, Ünlü S, Michalski B, Aaronson M, Winter S, et al. Timing of Myocardial Shortening Determines Left Ventricular Regional Myocardial Work and Regional Remodelling in Hearts with Conduction Delays. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):941-49. doi: 10.1093/ehjci/jex325.
27. Aalen JM, Donal E, Larsen CK, Duchenne J, Lederlin M, Cvijic M, et al. Imaging Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Left Ventricular Work Asymmetry by Echocardiography and Septal Viability by Cardiac Magnetic Resonance. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3813-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa603.
28. van der Bijl P, Vo NM, Kostyukevich MV, Mertens B, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Prognostic Implications of Global, Left Ventricular Myocardial Work Efficiency Before Cardiac Resynchronization Therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(12):1388-94. doi: 10.1093/ehjci/jez095.
29. Bouali Y, Donal E, Gallard A, Laurin C, Hubert A, Bidaut A, et al. Prognostic Usefulness of Myocardial Work in Patients with Heart Failure and

- Reduced Ejection Fraction Treated by Sacubitril/Valsartan. *Am J Cardiol*. 2020;125(12):1856-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.031.
30. Wang CL, Chan YH, Wu VC, Lee HF, Hsiao FC, Chu PH. Incremental Prognostic Value of Global Myocardial Work Over Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):348-56. doi: 10.1093/ehjci/jeaa162.
31. Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Mysiak A, Kosowski W, Kosmala W. Usefulness of Myocardial Work Measurement in the Assessment of Left Ventricular Systolic Reserve Response to Spironolactone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1138-46. doi: 10.1093/ehjci/jez027.
32. Hubert A, Galli E, Leurent G, Corbineau H, Auriane B, Guillaume L, et al. Left Ventricular Function after Correction of Mitral Regurgitation: Impact of the Clipping Approach. *Echocardiography*. 2019;36(11):2010-8. doi: 10.1111/echo.14523.
33. Papadopoulos K, Ikonomidis I, Chrissoheris M, Chalapas A, Kourkouveli P, Parissis J, et al. MitraClip and Left Ventricular Reverse Remodelling: A Strain Imaging Study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1409-18. doi: 10.1002/ehf2.12750.
34. Yedidya I, Lustosa RP, Fortuni F, van der Bijl P, Namazi F, Vo NM, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Myocardial Work Indices in Patients with Secondary Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(9):e012142. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.012142.
35. Jain R, Bajwa T, Roemer S, Huisheree H, Allaqaband SQ, Kroboth S, et al. Myocardial Work Assessment in Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(6):715-21. doi: 10.1093/ehjci/jeaa257.
36. Fortuni F, Butcher SC, van der Kley F, Lustosa RP, Karalis I, de Weger A, et al. Left Ventricular Myocardial Work in Patients with Severe Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(3):257-66. doi: 10.1016/j.echo.2020.10.014.
37. D'Andrea A, Sperlongano S, Formisano T, Tocci G, Cameli M, Tusa M, et al. Stress Echocardiography and Strain in Aortic Regurgitation (SESAR protocol): Left Ventricular Contractile Reserve and Myocardial Work in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Regurgitation. *Echocardiography*. 2020;37(8):1213-21. doi: 10.1111/echo.14804.
38. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, Moreno ACP, Khandheria BK, Tajik AJ. Association between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1053-61. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1412.

