

## Proteína C-Reativa: Marcador Inflamatório com Valor Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Descompensada

*C-Reactive Protein: an Inflammatory Marker with Prognostic Value in Patients with Decompensated Heart Failure*

Humberto Villacorta, Antonio Claudio Masetto, Evandro Tinoco Mesquita

Universidade Federal Fluminense – Faculdade de Ciências Médicas/Departamento de Emergência do Hospital Pró-Cardíaco – Rio de Janeiro, RJ

### Resumo

**Fundamento:** A inflamação vem sendo implicada na fisiopatologia de uma série de doenças cardiovasculares. A proteína C-reativa (PCR) titulada é um marcador de inflamação de fácil obtenção na sala de emergência.

**Objetivo:** Estudar o valor prognóstico da PCR em pacientes admitidos por insuficiência cardíaca (IC) descompensada.

**Métodos:** Coorte prospectiva de 119 pacientes com IC descompensada, atendidos na sala de emergência, com média de idade de  $74 \pm 11$  anos, dos quais 76 (64%) eram do sexo masculino. Todos estavam em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*. A dosagem da PCR foi realizada por ocasião da admissão na sala de emergência, pelo método de nefelometria. Os pacientes foram acompanhados, após a alta hospitalar, por um tempo médio de  $12 \pm 9,7$  meses e o desfecho analisado foi a mortalidade cardiovascular.

**Resultados:** Houve 44 (36,9%) óbitos, todos por causa cardiovascular. Indivíduos com PCR  $> 3$  mg/dl apresentaram maior mortalidade que indivíduos com valores inferiores a esse ( $p=0,018$ ). A análise multivariada pelo modelo proporcional de Cox destacou como fator independente para prognóstico mais importante a PCR (razão de chances de 0,0916 [intervalo de confiança de 95% = 0,0341 a 0,1490] para aumentos de uma unidade na PCR).

**Conclusão:** A PCR é um preditor independente de mortalidade cardiovascular em pacientes com IC descompensada, indicando que a inflamação representa componente importante na fisiopatologia da doença.

**Palavras-chave:** Proteína C-reativa, inflamação, citocinas, insuficiência cardíaca, baixo débito cardíaco.

### Summary

**Background:** Inflammation has been implicated in the pathophysiology of a series of cardiovascular diseases. C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammation easily obtained in the emergency room.

**Objective:** To study the prognostic value of CRP in patients admitted for acute decompensated heart failure (ADHF).

**Methods:** A prospective cohort of 119 patients with ADHF treated in the emergency room. Mean age was  $74 \pm 11$  years and 76 (64%) of patients were male. All were New York Heart Association Functional Class III or IV. CRP was measured by nephelometry at admission. Patients were followed after hospital discharge for an average of  $12 \pm 9.7$  months and cardiovascular mortality was the outcome analyzed.

**Results:** There were 44 (36.9%) deaths, all from cardiovascular causes. Individuals with CRP  $> 3$  mg/dl had higher mortality than those below this level ( $p=0.018$ ). In the multivariate analysis using Cox proportional model, CRP proved to be the most important independent prognostic factor (odds ratio 0.0916 [95% CI = 0.0341 - 0.1490] for each one-unit increment in CRP).

**Conclusion:** CRP is an independent cardiovascular mortality predictor in patients with ADHF, indicating that inflammation represents an important component in the pathophysiology of the disease.

**Key words:** C-reactive protein; inflammation; cytokines; heart failure; cardiac output, low.

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) aguda pode se apresentar como uma descompensação em pacientes previamente portadores de IC ou ocorrer em pacientes sem história

prévia de IC. Além da doença de base, alguns fatores podem influenciar um episódio de descompensação, sendo identificados como fatores precipitantes. Entre eles, destacam-se não-adesão à dieta ou à medicação, hipertensão arterial não controlada, síndromes coronarianas agudas, arritmias cardíacas e infecções<sup>1</sup>.

Sabe-se, há algum tempo, que a inflamação apresenta papel importante na fisiopatologia de algumas doenças cardiovasculares, como nas síndromes coronarianas agudas,

**Correspondência:** Humberto Villacorta •

Rua Raimundo Correia, 23/601 – 22040-040 – Rio de Janeiro, RJ

E-mail: hyvillacorta@globo.com

Artigo recebido em 15/07/06; revisado recebido em 07/09/06; aceito em 27/11/06.

em que apresenta valor prognóstico<sup>2</sup>. Mais recentemente, seu papel na IC aguda tem sido destacado, podendo ser um fator precipitante de descompensação<sup>3-5</sup>. Seu papel na evolução a longo prazo após internação, no entanto, é pouco conhecido.

A proteína C-reativa (PCR), descrita inicialmente em 1930, é uma proteína de fase aguda, sendo um marcador inespecífico de inflamação sistêmica<sup>6</sup>. Seu valor prognóstico está bem estabelecido em pacientes com doença arterial coronariana<sup>7-9</sup>. O objetivo deste trabalho foi analisar o valor prognóstico a longo prazo, da PCR titulada, em pacientes admitidos em uma unidade de emergência, com insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD).

## Métodos

De março de 1997 a dezembro de 1999, 170 pacientes consecutivos foram atendidos com ICAD na unidade de emergência de um hospital terciário do Rio de Janeiro, dos quais 108 eram homens, com idade variando entre 17 e 99 anos. Os pacientes que apresentavam sinais de infecção, síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio, doenças neoplásicas e outras doenças inflamatórias, como pericardite e artrite reumatóide, foram excluídos do estudo. Após as exclusões, foram incluídos 119 pacientes, 76 (64%) homens e 43 (36%) mulheres, com média de idade de  $74 \pm 11$  anos. As etiologias da IC foram isquêmica em 73 (61,5%) casos, hipertensiva em 21 (18%), valvar em 9 (7,7%), e outras em 16 (12,8%). Todos estavam em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA). Todos os pacientes tinham troponina I inferior a 1,0 ng/l e creatina cinase fração MB (CK-MB) inferior a 10 U/l. Os pacientes com fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inferior a 25% foram considerados portadores de disfunção sistólica e 82 (68,9%) encontravam-se nesse grupo.

O diagnóstico de IC foi baseado nos critérios de Boston, sendo incluídos apenas pacientes com mais de oito pontos<sup>10</sup>. As variáveis estudadas foram idade, sexo,

etiologia, classificação funcional da NYHA, pressão arterial média, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, creatinina e níveis séricos de sódio. A dosagem plasmática de PCR foi realizada à admissão, sendo determinada pelo método de nefelometria (Array 360 System Beckman, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA). Valores abaixo de 0,8 mg/dl são considerados normais (coeficiente de variação inferior a 5%)<sup>11</sup>.

**Seguimento** - A evolução e os eventos dos 119 pacientes foram obtidos por contato telefônico com os pacientes ou parentes e médicos assistentes a cada seis meses, durante três anos (média de  $12,4 \pm 9,7$  meses). As mortes foram classificadas pelo critério de Narang e cols.<sup>12</sup>, considerando-se atividade, causa, modo e evento relacionados ao óbito. O desfecho primário analisado foi mortalidade cardiovascular.

**Análise estatística** - As informações coletadas foram analisadas pelo pacote estatístico SPSS, versão 6.0. As comparações univariadas categóricas foram realizadas pelo teste do  $\chi^2$  e as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste *t* de Student ou pelo teste de Mann-Whitney para distribuições não-normais. A probabilidade de sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e as comparações foram feitas pelo teste de *log-rank*. As comparações multivariadas dos fatores que influenciaram a sobrevida foram realizadas pelo método proporcional de Cox. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional, estando de acordo com os critérios de Helsinque. Foi obtido consentimento informado de todos os pacientes.

## Resultados

Não houve diferenças entre as características basais dos pacientes estratificadas de acordo com tercís da PCR, com exceção de maior número de pacientes coronarianos no grupo com PCR  $> 4,3$  mg/dl quando comparado ao grupo com PCR  $< 1,3$  mg/dl ( $p=0,04$ ), como demonstrado na tabela 1. Dos 119 pacientes, 44 (36%) faleceram no

Tabela 1 - Características basais de acordo com tercís da proteína C-reativa

Variáveis	PCR < 1,3 n = 41	PCR 1,3-4,3 n = 41	PCR > 4,3 n = 37	Valor de p
Sexo masculino	26 (63,4%)	25 (61%)	25 (67,5%)	0,43
Idade (anos)	$73,3 \pm 13,5$	$74,7 \pm 11,9$	$75,7 \pm 11,9$	0,41
Etiologia isquêmica	21 (51%)	25 (61%)	27 (73%)	0,04*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$142,8 \pm 40$	$140,6 \pm 39,9$	$143 \pm 38,8$	0,52
Pressão arterial média (mmHg)	$104 \pm 26,7$	$101,8 \pm 25,5$	$102,8 \pm 23,5$	0,47
Sódio sérico (mEq/l)	$137,5 \pm 3,8$	$135,6 \pm 5,3$	$136,6 \pm 4,9$	0,42
Fração de encurtamento (%)	$20,9 \pm 11$	$22,7 \pm 9,7$	$20,2 \pm 6,6$	0,63
Uréia (mg/dl)	$67,4 \pm 42$	$66,3 \pm 53$	$69 \pm 52$	0,64
Creatinina (mg/dl)	$1,21 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,6$	$1,25 \pm 0,5$	0,38
Proteína C-reativa (mg/dl)	$0,51 \pm 0,36$	$2,56 \pm 0,9$	$8,83 \pm 4,3$	NA

Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou n e porcentual. \* Estatisticamente significativo para comparação do grupo PCR  $> 4,3$  vs PCR  $< 1,3$ . PCR - proteína C-reativa; n - número de pacientes; NA - não se aplica.

seguimento, sendo 26 homens (21,8%) e 18 mulheres (15,2%). Trinta pacientes (68,2%) faleceram em decorrência de falência circulatória por progressão da IC, nove pacientes (20,5%) de morte súbita, dois pacientes (4,5%) de acidente vascular encefálico, dois pacientes (4,5%) durante cirurgia cardíaca e um paciente (2,3%) de tromboembolismo pulmonar. A taxa de probabilidade acumulada de sobrevida de todos os pacientes foi de 73,6% em seis meses (87 vivos), de 66% em 12 meses (78 vivos) e de 52% em 24 meses (61 vivos). As taxas de PCR entre os portadores de disfunção sistólica e naqueles com função sistólica preservada foram, respectivamente, de  $3,8 \pm 4,3$  mg/dl e de  $3,5 \pm 3,6$  mg/dl ( $p = 0,79$ ). Houve tendência a maior valor de PCR nos pacientes coronarianos que nos não-coronarianos ( $4,4 \pm 4,9$  mg/dl vs  $3,03 \pm 3$  mg/dl;  $p=0,08$ ).

**Concentrações de proteína C-reativa e mortalidade** - Em 87 pacientes (73,2%), as concentrações de PCR estavam acima dos valores normais. A média do grupo foi de  $3,8 \pm 4,2$  mg/dl. O valor médio de PCR dos pacientes que faleceram no hospital foi de  $5,4 \pm 4,8$  mg/dl, sendo de  $3,9 \pm 4,7$  mg/dl nos sobreviventes ( $p=0,21$ ).

Durante o seguimento, o valor médio de PCR dos pacientes que faleceram foi de  $5,1 \pm 5,09$  mg/dl, enquanto entre os sobreviventes era de  $3,02 \pm 3,4$  mg/dl ( $p=0,02$ ), conforme demonstrado na figura 1.

Os pacientes foram subdivididos pelos níveis de PCR séricos maior e menor ou igual a 3 mg/dl, valor da mediana dos valores de PCR. A probabilidade de sobrevida aos 12 meses entre aqueles com valores acima de 3 mg/dl foi de

52%, sendo de 77% para os pacientes com mensurações abaixo desse valor ( $p=0,018$ ). A curva de sobrevida está ilustrada na figura 2.

**Variáveis relacionadas à sobrevida** - A análise pelo teste *log-rank* demonstrou que PCR ( $p=0,02$ ), idade ( $p=0,037$ ) e pressão arterial média (relação inversa,  $p=0,041$ ) foram as variáveis relacionadas à sobrevida em 12 meses. A pressão arterial média nos pacientes que faleceram e nos sobreviventes foi, respectivamente, de  $96 \pm 28$  mmHg e de  $106 \pm 22$  mmHg ( $p=0,041$ ). A fração de encurtamento ( $p=0,152$ ), a creatinina sérica ( $p=0,156$ ), a etiologia isquêmica ( $p=0,200$ ) e o sódio sérico ( $p=0,788$ ) não se relacionaram com a sobrevida.

**Análise proporcional de riscos de Cox** - As variáveis relacionadas de modo independente com a sobrevida foram PCR (razão de chances [RC] 0,0916, intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 0,0341 a 0,1490, para cada aumento de uma unidade no valor da PCR) e idade (RC 0,034, IC 95% 0,0274 a 0,0333, para cada aumento de uma unidade no valor da idade). A pressão arterial média (RC -0,0128, IC 95% -0,0263 a 0,0007) não foi preditor independente de sobrevida (tab. 2). A PCR foi o fator independente de maior valor prognóstico.

## Discussão

Neste estudo, que acrescentou novas informações sobre o papel da inflamação na ICAD, foi demonstrado que a dosagem da PCR, exame facilmente obtido na sala de emergência, consegue prever eventos a longo prazo, após internação hospitalar.

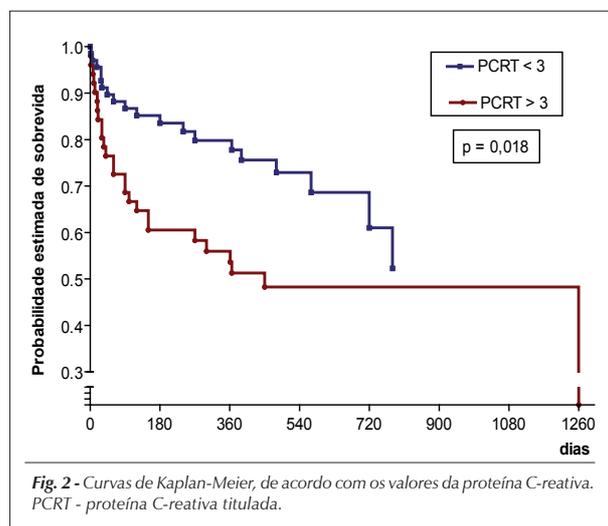
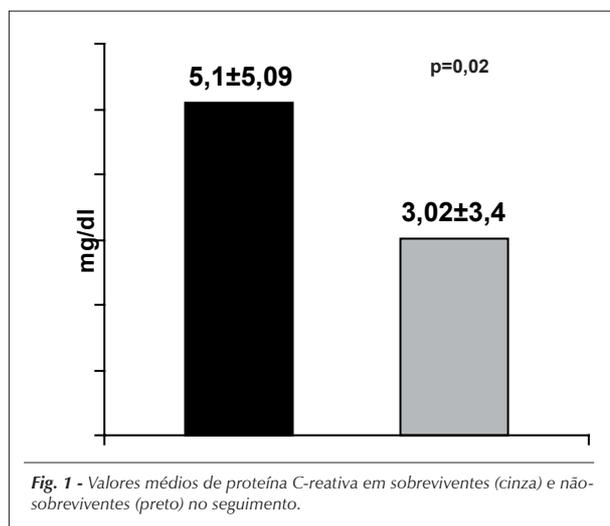


Tabela 2 - Análise pelo modelo proporcional de Cox

Variáveis	RC	Variância	Exponencial	IC 95%
Proteína C-reativa	0,0916*	0,0293	1,096	0,0341 a 0,1490
Idade	0,0304*	0,0153	1,031	0,0274 a 0,0333
Pressão arterial média	-0,0128*	0,0069	0,987	-0,0263 a 0,0007

\* Para aumentos de uma unidade nos valores. RC - razão de chances; IC 95% - intervalo de confiança de 95%.

Desde a década de 1990, já havia sido demonstrado que a PCR estava elevada em pacientes com IC crônica<sup>13,14</sup>. Pouco tempo depois, observou-se elevação em pacientes com ICAD<sup>3-5</sup>. Mais recentemente, seu valor prognóstico foi estabelecido em pacientes com IC crônica<sup>15,16</sup>. Uma análise retrospectiva do *Valsartan Heart-Failure Trial* (Val-HeFT) demonstrou que, em relação ao quartil mais baixo dos valores de PCR, pacientes que se encontravam no quartil mais elevado apresentavam maior risco de morte ou de um primeiro evento mórbido<sup>16</sup>. Os valores de PCR não mudaram ao longo do tempo nos pacientes do grupo placebo, mas mudaram no grupo tomando valsartan sem inibidores da enzima de conversão da angiotensina, sugerindo modulação da inflamação com a medicação.

Seu papel prognóstico em pacientes com ICAD foi recentemente demonstrado em um estudo semelhante a este. Müller e cols.<sup>17</sup> estudaram, retrospectivamente, 214 pacientes atendidos na unidade de emergência com ICAD que foram seguidos por 24 meses. As taxas de mortalidade do primeiro ao terceiro tercis de valores de PCR foram, respectivamente, de 33,5%, 42,2% e 53,6%. Após ajuste multivariado, a PCR permaneceu como preditor independente de morte ou de morte combinada a hospitalizações. Este estudo confirma esses achados e apresenta algumas particularidades em relação ao estudo de Müller. Primeiramente, este estudo é o único de que se tem conhecimento em que essa questão foi avaliada de forma prospectiva. Além disso, foram excluídos os pacientes que tinham infecção ou doenças inflamatórias. Os dados deste trabalho, portanto, sugerem que a inflamação estava relacionada à IC e não a fatores externos. Por outro lado, o trabalho de Müller sugere que, mesmo quando a inflamação está associada a infecção, existe impacto sobre o prognóstico a curto e longo prazos no paciente com ICAD.

Os mecanismos por meio dos quais a inflamação é deflagrada não estão bem definidos. Existem algumas teorias além da infecciosa, como mecanismo auto-imune, sobrecarga hemodinâmica, hipoxia tissular e oxidação de LDL<sup>18</sup>. Outra teoria que vem ganhando espaço é a da endotoxina<sup>4,19</sup>. De acordo com essa teoria, edema e hipoperfusão do intestino causariam aumento da permeabilidade capilar, permitindo a translocação de bactérias e endotoxinas para a circulação, levando à ativação dos processos inflamatórios observados na IC. Peschel e cols.<sup>4</sup> demonstraram elevadas concentrações de endotoxinas em veias hepáticas em comparação com o

ventrículo esquerdo, em pacientes com ICAD, dando suporte a essa teoria. Já foi demonstrado, também, que, com o tratamento do edema com diuréticos, os níveis de endotoxinas séricas são reduzidos<sup>20</sup>. Reforçando ainda mais essa hipótese, Conraads e cols.<sup>21</sup> demonstraram que a descontaminação intestinal seletiva com uso de antibióticos em pacientes com IC crônica grave reduz endotoxinas e citocinas inflamatórias plasmáticas, com melhora da função endotelial.

Algumas implicações clínicas merecem destaque. O presente estudo sugere que alterações imunológicas não são um epifenômeno em pacientes com IC descompensada, tendo papel importante na fisiopatologia da doença. Isso proporciona oportunidade terapêutica, uma vez que procedimentos que reduzam a inflamação poderiam levar à melhora do prognóstico. Isso poderia explicar a boa resposta com estatinas em pacientes com IC aguda<sup>22,23</sup>. Nosso grupo está em fase inicial de um projeto de descontaminação intestinal com neomicina em pacientes com IC grave e descompensada, em que serão avaliados desfechos clínicos, remodelagem cardíaca e dosagem de citocinas inflamatórias.

Algumas limitações devem ser comentadas. Concentrações séricas da PCR podem ser influenciadas por outros fatores, como medicações, reposição hormonal e tabagismo. Os dados deste estudo não foram ajustados para esses fatores. Outra limitação refere-se a causas infecciosas. Por mais que se tenha tido cuidado de excluir os pacientes com pneumonia, esse diagnóstico nem sempre é fácil em pacientes idosos com ICAD associada e alguns casos podem ter passado despercebidos no momento da admissão. Por último, a PCR foi medida por ocasião da admissão. Embora o valor dessa dosagem seja evidente, medidas seriadas poderiam ter valor até maior, uma vez que o pico da PCR costuma acontecer 48 horas após a admissão<sup>5</sup>.

Em conclusão, foi demonstrado que a dosagem da PCR na admissão em pacientes com ICAD apresenta importante valor prognóstico a longo prazo.

**Financiamento:** Hospital Pró-Cardíaco.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## Referências

1. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 2013-8.
2. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease: FRISC Study Group: Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1139-47.
3. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin IL-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 811-3.
4. Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5: 609-14.
5. Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 222-7.
6. Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-71.
7. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994; 331: 417-24.

## Artigo Original

8. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997; 349 (9050): 462-6.
9. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7): 1460-5.
10. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*. 1985; 38 (9): 733-9.
11. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for CRP. *Clin Chim Acta*. 1981; 117: 13-23.
12. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J*. 1996; 17: 1390-403.
13. Pye M, Era AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J*. 1990; 63: 228-30.
14. Steele IC, Nugent AM, Maguire S, Hoper M, Campbell G, Halliday MI, et al. Cytokine profile in chronic cardiac failure. *Eur J Invest*. 1996; 26: 1018-22.
15. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Schob A, Veerani A, Perez GO, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 88-90.
16. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005; 112: 1428-34.
17. Müller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Roca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J*. 2006; 151: 845-50.
18. Adamopoulos S, Parisis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 517-26.
19. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system on the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2368-74.
20. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 1838-42.
21. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6: 483-91.
22. Folkeringa RJ, Van Kraaij DJ, Tieleman RJ, Nieman FH, Pinto YM, Crijns HJ. Statins associated with reduced mortality in patients admitted for heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12: 134-8.
23. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 1086-92.