

PROGNOSTIC VALUE OF DOPPLER WAVEFORM ANALYSIS OF COMMON
FEMORAL VEIN IN SEPTIC PATIENTS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

DISSERTAÇÃO

NATHALIA HELBIG DIAS



UNIVERSIDADE FERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências

Cardiovasculares DISSERTAÇÃO

PROGNOSTIC VALUE OF DOPPLER WAVEFORM ANALYSIS OF COMMON
FEMORAL VEIN IN SEPTIC PATIENTS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Aluna: Nathalia Helbig Dias

Orientador: Márcio Manozzo Boniatti

*Dissertação submetida como requisito
para obtenção do grau de mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Área de Concentração:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul*

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

HELBIG DIAS, NATHALIA
PROGNOSTIC VALUE OF DOPPLER WAVEFORM ANALYSIS OF
COMMON FEMORAL VEIN IN SEPTIC PATIENTS: A PROSPECTIVE
COHORT STUDY / NATHALIA HELBIG DIAS. -- 2023.
20 f.
Orientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. sepse. 2. disfunção miocárdica. 3.
ultrassonografia doppler veia femoral. I. Manozzo
Boniatti, Márcio, orient. II. Título.

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Dr. Alvaro Renato Guerra Dias e Dra. Elizabete Helbig, por incentivarem os meus estudos e por sempre servirem de exemplo de bons pesquisadores.

Agradeço ao meu orientador Dr. Márcio Manozzo Boniatti por me ensinar, pela confiança e por prontamente me ajudar sempre que o procurei.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
2. RESUMO.....	8
2.1 RESUMO.....	8
2.2 ABSTRACT	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	15
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	16
6. ARTIGO	Error! Bookmark not defined.
6.1 ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
6.2 INTRODUCTION	Error! Bookmark not defined.
6.3 MATERIALS AND METHODS	Error! Bookmark not defined.
6.4 RESULTS.....	Error! Bookmark not defined.
6.5 DISCUSSION	Error! Bookmark not defined.
6.6 CONCLUSION.....	Error! Bookmark not defined.
6.7 REFERENCES	Error! Bookmark not defined.
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
8. APÊNDICES	20

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

VFC: veia femoral comum

PVC: pressão venosa central

UTI: unidade de terapia intensiva

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

VCI: veia cava inferior

PAD: pressão atrial direita

TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide

VM: ventilação mecânica

TSR: terapia de substituição renal

RVP: pico de fluxo retrógrado

OR: odds ratio

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3

PEEP: Pressão expiratória final positiva

VExUS: Doppler venoso de órgãos sólidos esplâncnicos

2. RESUMO

2.1 RESUMO

Introdução: a disfunção miocárdica é uma condição de alta morbimortalidade, ocorre nas primeiras 24 horas da sepse e leva ao aumento da pressão atrial direita. Fluxo retrógrado maior que 10 cm/s na veia femoral comum associa-se a aumento da pressão do átrio direito. Objetivo: avaliar se existe associação entre fluxo anormal da veia femoral comum ao Doppler e aumento de mortalidade em pacientes sépticos nas primeiras 24 horas de internação na UTI. Métodos: Foram incluídos pacientes internados na UTI com sepse. O Doppler pulsado foi realizado examinando-se a VFC no eixo curto sem correção angular e no eixo longo com correção angular. Uma forma de onda anormal do Doppler CFV foi determinada por um pico de velocidade retrógrada (RVP) > 10 cm/s no eixo longo ou RVP > 50% do pico de velocidade anterógrada no eixo curto. TAPSE < 17 mm foi definido como disfunção do VD. O desfecho primário foi mortalidade na UTI. Resultados: Cento e dez pacientes foram incluídos. Não houve associação entre formas de onda anormais do CFV Doppler nos eixos longo ($p = 0,709$) e curto ($p = 0,171$) e mortalidade na UTI. As medidas de TAPSE foram realizadas em 16 pacientes. A disfunção do VD foi identificada em 8 (50,0%) pacientes. Não houve associação entre o diagnóstico de disfunção do VD baseado na medida do TAPSE e a identificação de formas de onda do Doppler CFV anormais no eixo longo ($p = 1,000$) e no eixo curto ($p = 1,000$). Conclusão: Ondas anormais do CFV Doppler não foram associadas à mortalidade na UTI em pacientes com sepse.

Palavras-chave: veia femoral comum, disfunção ventricular direita, sepse

2.2 ABSTRACT

Introduction: myocardial dysfunction is a condition with high morbidity and mortality, it occurs in the first 24 hours of sepsis and leads to increased right atrial pressure. Retrograde flow greater than 10 cm/s in the common femoral vein is associated with increased right atrial pressure. Objective: to assess whether there is an association between abnormal flow in the common femoral vein on Doppler and increased mortality in septic patients in the first 24 hours of ICU admission. Methods: Patients admitted to the ICU with sepsis were included. Pulsed-wave Doppler was performed by examining the CFV in the short axis without angle correction and in the long axis with angle correction. An abnormal CFV Doppler waveform was determined by a retrograde velocity peak (RVP) > 10 cm/s in the long axis or RVP > 50% of the antegrade velocity peak in the short axis. TAPSE < 17 mm was defined as RV dysfunction. The primary outcome was ICU mortality. Results: One hundred and ten patients were included. There was no association between abnormal CFV Doppler waveforms in the long ($p = 0.709$) and short axes ($p = 0.171$) and ICU mortality. TAPSE measurements were performed in 16 patients. RV dysfunction was identified in 8 (50.0%) patients. There was no association between the diagnosis of RV dysfunction based on TAPSE measurement and the identification of abnormal CFV Doppler waveforms in the long axis ($p = 1.000$) and in the short axis ($p = 1.000$). Conclusion: Abnormal CFV Doppler waveforms were not associated with ICU mortality in patients with sepsis.

Keywords: common femoral vein, right ventricular dysfunction, sepsis

3. REVISÃO DE LITERATURA

A sepse é definida como disfunção orgânica ameaçadora à vida devido a uma resposta desregulada a uma infecção (1). Constitui a causa mais frequente de admissão e morte em leito de unidade de terapia intensiva (UTI) e uma causa comum de readmissão hospitalar em sobreviventes de sepse (2). Segundo dados do "Global Burden Disease" e da OMS, a sepse acomete cerca de 3 a 10 por 1.000 mil pessoas anualmente em países de alta renda e mata 11 milhões de pessoas a cada ano. No Brasil, estima-se que ocorram 240 mil mortes ao ano em decorrência da sepse (3).

A causa da disfunção orgânica na sepse é multifacetada. Ocorre disfunção endotelial, aumento da permeabilidade e trombose microvascular, que contribuem para a hipóxia celular e para a disfunção mitocondrial (4). Alguns pacientes desenvolvem disfunção miocárdica, com diminuição da função sistólica e diastólica das duas câmaras cardíacas. O processo ocorre nos primeiros cinco dias do início da sepse, especialmente nas primeiras 24 horas. Manifesta-se por dilatação biventricular, com aumento do volume diastólico final e disfunção sistólica das duas câmaras. Essas alterações são temporárias, levando cerca de uma semana para a normalização da função miocárdica (5). Em uma série de pacientes avaliados com ecocardiograma transtorácico, foi descrita incidência de 60% de hipocinesia de VE (6).

Há diferentes graus de disfunção ventricular sistólica. Variando desde fração de ejeção preservada, sem aumento, mesmo com resistência vascular periférica baixa, até à disfunção manifestada por uma grave falência ventricular sistólica. Manifesta-se com hipocinesia difusa, redução do débito cardíaco e padrão de relaxamento esquerdo anormal, este último associado a maior mortalidade (7).

Pacientes com disfunção miocárdica possuem maior mortalidade quando comparados com pacientes sépticos sem alteração cardiovascular (6). A persistência de disfunção sistólica ventricular direita se associa com prognóstico ruim e parece que o comportamento dos dois ventrículos é similar com dilatação e retorno aos níveis iniciais nos sobreviventes (4). Entretanto, a contribuição e significância das anormalidades do VD para o quadro clínico de disfunção cardiovascular na sepse deve ser mais estudada (6).

Com o suporte hemodinâmico, que consiste na adequada administração de drogas vasoativas e expansão volumétrica, há aumento significativo da fração de ejeção e do volume sistólico (6). Entretanto, deve-se evitar a infusão de grande volume de fluidos pelo risco de distensão excessiva do ventrículo direito (VD), que promove maior tempo de ventilação mecânica e a maior tempo de internação em UTI (8). A congestão sistêmica é fator de mau prognóstico, pois aumenta o tempo de internação na UTI, promovendo elevação de enzimas hepáticas, redução da saturação cerebral, edema intestinal, linfopenia e disfunção renal (9).

Na prática clínica há grande dificuldade em mensurar o volume ideal de fluidos a serem infundidos no paciente com sepse. Técnicas com o uso de ultrassonografia à beira-leito foram desenvolvidas para acessar a fluido responsividade e fluido tolerância, como *passive leg raising* (10) pulsatilidade da veia esplênica e porta, tamanho e variação dos diâmetros da veia cava inferior com a respiração (11). Outras formas de avaliação da volemia têm sido estudadas, envolvendo pulsatilidade, velocidade do fluxo retrógrado e diâmetros da veia femoral comum (VFC) (12–14) e diâmetro da veia jugular interna (15).

Condições que causam maiores pressões de enchimento no AD, seja sobrecarga volêmica ou valvulopatia, levam a um fluxo pulsátil e retrógrado da veia

femoral comum. Esse fluxo é analisado por meio da ultrassonografia, que é um exame barato, não invasivo, reprodutível e utiliza uma técnica simples de ser aplicada (16).

A avaliação do pulso venoso da VFC é mais fácil de ser realizada que a ultrassonografia doppler abdominal, já que a colaboração do paciente não é necessária em todo o momento do exame e não há condições que afetem a morfologia da onda venosa, exceto trombose venosa proximal e gravidez (14). Outro fator que contribui para a aplicação do exame é a localização superficial da VFC, que facilita a visualização da estrutura e a captação do doppler (17), sendo usualmente utilizado ultrassom de 5-10 Hz.

Uma onda anterógrada no ultrassom Doppler femoral afasta-se do transdutor em direção ao coração e possui sinal de velocidade negativo. Em contrapartida, a onda retrógrada aproxima-se do transdutor, afastando-se do coração. Ao color doppler, convencionou-se cor azul ao fluxo que se afasta do transdutor e vermelho ao fluxo que aproxima-se do transdutor (18).

Em pacientes com pressão do átrio direito (AD) aumentada, o componente "a" da onda femoral, que consiste em uma onda retrógrada formada pela contração atrial direita, aumenta em amplitude e os componentes da fase anterógrada tornam-se mais afastados entre si, adquirindo uma configuração pulsátil e que remete a uma pulsação arterial (18). A pulsatilidade pode ser medida através do cálculo de índice de pulsatilidade $[\text{velocidade máxima} - \text{velocidade mínima}] / \text{velocidade máxima}$; sendo considerado normal valores menores que 30% (18,19).

Abu-Yousef et al. estudaram a fase cardíaca da onda femoral em pacientes com cateter de artéria pulmonar e descrevem que a velocidade do fluxo de até 5 cm/s está dentro da normalidade. Um estudo mais recente identificou velocidade de fluxo

de até 10 cm/s nos pacientes do grupo controle, os quais não possuíam patologias estruturais cardíacas (18).

A pulsatilidade da veia femoral pode ocorrer de forma concomitante com fluxo pulsátil de outras veias, como porta, renal e esplênica, indicando congestão sistêmica venosa e disfunção de câmaras direitas. Série de casos evidenciaram pulsatilidade da veia porta e da veia femoral em pacientes com pericardite constrictiva, com normalização após drenagem pericárdica (11). Em uma paciente com insuficiência tricúspide severa foi demonstrado veia cava dilatada (3,5 cm), com um fluxo sistólico reverso. Através de um cateter com extremidade no ventrículo direito e que alcançava a veia femoral comum direita foi revelado fluxo pulsátil nesses vasos, com uma pressão de pulso de 10 mmHg e uma pressão do AD média de 10 mmHg (20).

Há uma forte correlação entre o Doppler da VFC e o Doppler venoso de órgãos sólidos esplâncnicos (VExUS). V. Bhardwaj et al., identificaram que 80% dos pacientes com aumento da pressão venosa central e 86,4% dos pacientes com VExUS grau 1 a 3 de congestão tinham VFC pulsátil. Igualmente, 77,8% dos paciente que tinham VExUS grau 0 não tinham alteração na onda femoral (21).

Krahenbuhl (22) encontraram que a detecção do fluxo sanguíneo pulsátil periférico constituiu um sinal precoce de insuficiência cardíaca direita, mais sensível do que o exame clínico ou mesmo a pressão venosa central (18).

Além da associação com aumento da pressão venosa central, a veia femoral comum também foi estudada para avaliação de fluidorresponsividade. Nedel (15) avaliou que a variação respiratória da veia femoral comum, denominada colapsibilidade, tem moderada acurácia para avaliação de fluidorresponsividade em pacientes com choque séptico em ventilação mecânica,

com sensibilidade de 62% e especificidade de 75%, área sob a curva de 0.678 ($p < 0.044$).

4. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A disfunção miocárdica está presente na maior parte dos pacientes sépticos e contribui para o aumento da morbimortalidade dos internados em leito de UTI. Ocorre uma disfunção sistólica e/ou diastólica das duas câmaras cardíacas, levando a um aumento da pressão atrial direita, que pode ser analisada pela ultrassonografia espectral com Doppler da VFC. Até o momento, não foi estudado o poder prognóstico das alterações do fluxo da VFC em pacientes sépticos nas primeiras 24h de internação na UTI, período em que usualmente manifesta-se a disfunção miocárdica.

O objetivo deste estudo é avaliar se existe uma associação entre a forma de onda anormal do Doppler da veia femoral comum (VFC) e a mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) em pacientes com sepse nas primeiras 24h de internação em UTI.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1º de junho de 1992;101(6):1644–55.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de fevereiro de 2016;193(3):259–72.
3. FioCruz. Fundação Oswaldo Cruz. Informação e comunicação [online]. Rio de Janeiro, 2021. [capturado em 10 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://www.portalfiocruz.com.br/noticia/sepse-maior-caoa-de-morte-nas-utis>
4. Moraes de Oliveira GM, David CM. Disfunção miocárdica induzida por sepse. *Revista SOCERJ*. 2006;1(6):427–33.
5. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis - 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment. *Am J Health Syst Pharm*. 7 de março de 2022;79(6):424–36.
6. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. outubro de 2009;15(5):392–7.
7. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de março de 2013;187(5):509–17.
8. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J*. 1º de julho de 1988;116(1 Pt 1):103–12.

9. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempré B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* janeiro de 1989;33(1):34–8.
10. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* outubro de 1990;18(10):1055–60.
11. Gonzalez C, Chamberland ME, Aldred MP, Couture E, Beaubien-Souligny W, Calderone A, et al. Constrictive pericarditis: portal, splenic, and femoral venous Doppler pulsatility: a case series. *Can J Anaesth.* janeiro de 2022;69(1):119–28.
12. Pickett JD, Bridges E, Kritek PA, Whitney JD. Passive Leg-Raising and Prediction of Fluid Responsiveness: Systematic Review. *Crit Care Nurse.* abril de 2017;37(2):32–47.
13. Argai ER. VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis.* maio de 2021;28(3):252–61.
14. Cozcolluela MR, Sarría L, Sanz L, Martinez-Berganza MT, de Vera JM, Bernal A, et al. Correlation of central venous pressure with Doppler waveform of the common femoral veins. *J Ultrasound Med.* agosto de 2000;19(8):587–92.
15. Nedel WL, Simas DM, Marin LG, Morais VD, Friedman G. Respiratory Variation in Femoral Vein Diameter Has Moderate Accuracy as a Marker of Fluid Responsivity in Mechanically Ventilated Septic Shock Patients. *Ultrasound Med Biol.* novembro de 2017;43(11):2713–7.
16. Kayılıoğlu Sİ, Köksoy C, Alaçayır İ. Diagnostic value of the femoral vein flow pattern for the detection of an ilio caval venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* janeiro de 2016;4(1):2–8.

17. Broilo F, Meregalli A, Friedman G. A distensibilidade da veia jugular interna parece ser uma alternativa à distensibilidade da veia cava inferior para avaliar a responsividade a fluidos. *Rev bras ter intensiva*. setembro de 2015;27:205–11.
18. McClure MJ, Kelly BE, Campbell NS, Blair PH. Duplex Doppler ultrasonography of lower limb veins: detection of cardiac abnormalities. *Clin Radiol*. julho de 2000;55(7):533–6.
19. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am*. maio de 2007;45(3):525–47, ix.
20. Denault AY, Aldred MP, Hammoud A, Zeng YH, Beaubien-Souligny W, Couture EJ, et al. Doppler Interrogation of the Femoral Vein in the Critically Ill Patient: The Fastest Potential Acoustic Window to Diagnose Right Ventricular Dysfunction? *Critical Care Explorations*. outubro de 2020;2(10):e0209.
21. Bhardwaj V, Rola P, Denault A, Vikneswaran G, Spiegel R. Femoral vein pulsatility: a simple tool for venous congestion assessment. *The Ultrasound Journal*. 10 de maio de 2023;15(1):24.
22. Krahenbuhl B, Restellini A, Frangos A. Peripheral venous pulsatility detected by Doppler method for diagnosis of right heart failure. *Cardiology*. 1984;71(4):173–6.

7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos demonstraram uma adequada correlação entre fluxo femoral pulsátil ou fluxo reverso maior que 10 cm/s com aumento da pressão atrial direita. Estudos mais recentes identificaram associação entre congestão sistêmica e fluxo reverso patológico femoral. Tendo em vista que a disfunção miocárdica e congestão sistêmica aumentam a morbimortalidade da sepse, identificar aumento da pressão atrial direita através da veia femoral seria algo útil para estratificar esses pacientes e futuramente manejar de maneira diferenciada. Entretanto, os achados deste estudo não sustentam essa hipótese.

Apesar de apresentar vieses que podem ter contribuído para a não significância estatística dos resultados, o presente estudo é importante como subsídio para o planejamento de novas pesquisas.

8. APÊNDICES

Table 1. Baseline characteristics of the population

Variables	Normal CFV (n = 51)	Abnormal CFV (n = 59)	p
Age, years	60.8 ± 15.1	59.8 ± 16.6	0.756
Sex, Male, n (%)	63 (57.3)		
Pre-existing conditions			
Chronic hypertension	28 (54.9)	40 (67.8)	0.165
Diabetes mellitus	12 (23.5)	20 (33.9)	0.232
Peripheral vascular disease	5 (9.8)	1 (1.7)	0.094
Chronic kidney disease	11 (21.6)	9 (15.3)	0.392
COPD	8 (15.7)	12 (20.3)	0.528
Chronic heart failure	5 (9.8)	10 (16.9)	0.404
Cirrhosis	2 (3.9)	3 (5.1)	1.000
Solid neoplasm	11 (21.6)	9 (15.3)	0.392
Hematologic neoplasm	5 (9.8)	9 (15.3)	0.568
Location before ICU admission			
Emergency	14 (27.5)	16 (27.1)	0.969
Ward	23 (45.1)	25 (42.4)	
Operating room	11 (21.6)	15 (25.4)	
Other hospital	3 (5.9)	3 (5.1)	
COVID-19	8 (15.7)	4 (6.8)	0.219
SAPS 3	79.6 ± 17.2	74.1 ± 19.1	0.134
Site of infection			
Pulmonary	24 (47.1)	29 (49.2)	0.827
Abdominal	17 (33.3)	23 (39.0)	0.539
Urinary	7 (13.7)	3 (5.1)	0.183
Bloodstream	1 (2.0)	5 (8.5)	0.213
Cutaneous	4 (7.8)	2 (3.4)	0.413
Central nervous system	1 (2.0)	1 (1.7)	1.000
Skeletal muscle	4 (7.8)	2 (3.4)	0.413
Other	1 (2.0)	-	0.464
Septic shock	31 (62.0)	29 (50.0)	0.211
MV			
On admission	40 (78.4)	39 (66.1)	0.152
During ICU stay	46 (92.0)	48 (82.8)	0.250
RRT	25 (53.2)	23 (41.1)	0.219

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, Intensive Care Unit; MV, mechanical ventilation; RRT, renal replacement therapy

Table 2. Primary and secondary outcomes

	Long axis		p	Short axis		p
	Abnormal (n = 40)	Normal (n = 70)		Abnormal (n = 44)	Normal (n = 66)	
Primary outcome						
ICU mortality	14 (35.0)	27 (38.6)	0.709	13 (29.5)	28 (42.4)	0.171
Secondary outcomes						
Duration of mechanical ventilation, days	6.0 (3.0 – 17.0)	6.0 (2.0 – 14.0)	0.613	6.0 (3.0 – 17.0)	7.5 (2.0 – 13.3)	0.474
ICU length of stay, days	9.0 (5.0 – 20.0)	10.0 (4.0 – 15.0)	0.701	7.5 (5.0 – 17.0)	10.0 (4.0 – 14.8)	0.849
In-hospital mortality	16 (40.0)	34 (48.6)	0.385	18 (40.9)	32 (48.5)	0.434

Data are median (IQR) or n (%)