

ARTIGO ORIGINAL

Estratégia de Saúde da Família e prevalência de anemia em mulheres de uma região urbana de alto Índice de Desenvolvimento Humano

Family Health Strategy and prevalence of anemia in women in an urban region of high Human Development Index

Silvia Maira Pereira¹, Élide Mara Braga Rocha², Sophia Cornbluth Szarfarc³, Paulo Rogério Gallo⁴, Ciro João Bertoli⁵, Claudio Leone⁶



¹Professora Assist. II do Departamento de Enfermagem e Nutrição da Universidade de Taubaté

²Docente da Faculdade de Juazeiro do Norte - CE. Doutorado em Nutrição em Saúde Pública

³Docente Senior do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

⁴Professor Associado do Departamento Ciclos de Vida Saúde e Sociedade da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

⁵Professor Doutor do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté

⁶Professor Titular Colaborador Senior, Departamento Ciclos de Vida Saúde e Sociedade da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Autor correspondente
silvia.pereira@unitau.com.br

Manuscrito recebido: Setembro 2018
Manuscrito aceito: Agosto 2019
Versão online: Outubro 2019

Resumo

Introdução: Anemia ferropriva é um importante problema de saúde pública.

Objetivo: Analisar o valor de hemoglobina e a prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva, mães de filhos inscritos em creches municipais de um município com alto Índice de Desenvolvimento Humano, na região Sudeste, além de fatores a elas relacionados, incluindo serem atendidas pela Estratégia de Saúde da Família.

Método: Trata-se de um estudo transversal com amostra constituída por 230 mulheres entre 15 e 49 anos de idade. A coleta de dados foi realizada por meio de formulário, abordando variáveis socioeconômicas e saúde materna. Verificaram-se: peso, estatura e dosagem da concentração da hemoglobina.

Resultados: A prevalência de anemia nas mulheres foi de 9,6%, com média de concentração da hemoglobina de 14,6g/dL. Na análise bivariada, mostraram associação com anemia as variáveis: idade, ter alguma doença, intercorrências obstétricas na gestação da criança estudada e, como fator de proteção, estar no programa Estratégia de Saúde da Família. Na análise binária logística, apenas ser atendida pela Estratégia de Saúde da Família demonstrou ser significativo efeito protetor frente à anemia (OR=0,391, p<0,05).

Conclusão: Apesar de haver uma prevalência leve de anemia, pelo critério da Organização Mundial da Saúde, em área urbana de alto Índice de Desenvolvimento Humano, políticas de atenção à saúde e bem conduzidas, a Estratégia de Saúde da Família em particular, podem contribuir para reduzir ainda mais a prevalência desse agravo na saúde das mulheres em idade reprodutiva.

Palavras-chave: anemia ferropriva, mulher, prevalência, estratégia saúde da família.

Suggested citation: Pereira SM, Rocha EMB, Szarfarc SC, Gallo PR, Bertoli CJ, Leone C. Family Health Strategy and prevalence of anemia in women in an urban region of high Human Development Index. *J Hum Growth Dev.* 2019; 29(3):410-415. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.v29.9540>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

Este estudo foi realizado para analisar a taxa de hemoglobina e a prevalência de anemia ferropriva em mães com filhos menores de cinco anos em um município com alto índice de desenvolvimento humano.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Os pesquisadores conduziram um estudo analítico transversal de 230 mães biológicas em idade reprodutiva (idades de 15 a 49), coletando medidas antropométricas, amostras de sangue e dados sociodemográficos.

A prevalência de anemia em mulheres foi de 9,6%, com uma concentração média de hemoglobina de 14,6 g / dL. Na análise bivariada, as seguintes variáveis foram associadas à anemia: idade, doença, complicações obstétricas na gravidez da criança estudada e, como fator protetor, estar no programa Estratégia Saúde da Família. Na análise logística binária, apenas o cumprimento da Estratégia de Saúde da Família demonstrou ser um efeito protetor significativo contra a anemia (OR = 0,391, p <0,05).

O que essas descobertas significam?

Embora exista uma ligeira prevalência segundo os critérios da OMS, de anemia em uma área urbana de alto IDH, políticas de saúde bem conduzidas a Estratégia de Saúde da Família em particular, pode contribuir para reduzir ainda mais a prevalência desse problema de saúde em mulheres com problemas reprodutivos.

INTRODUÇÃO

A anemia é definida pela concentração de hemoglobina [Hb] abaixo de um valor padrão que considera idade, sexo e situação fisiológica^{1,2}. Embora muitas causas possam levar à anemia, a United Nations³ estimou que a deficiência de ferro pode ser responsável por 90% dos casos em que ela ocorre. Assim, em 1977⁴, em estudos populacionais, tornou-se sinônimo de anemia por deficiência de ferro³.

A anemia pode ocorrer por consumo deficiente e ou baixo potencial de absorção do nutriente, além do aumento da necessidade de ferro e excesso de perdas⁵.

A anemia afeta muitas vezes grande parte da população¹, e sua prevalência varia enormemente em todo o mundo⁶. A estimativa para a prevalência mundial da anemia no período 1993 – 2005 foi de 24,8% para a população geral e de 30,2% para as mulheres não grávidas⁷.

Os grupos populacionais mais afetados pela deficiência de ferro são: mulheres grávidas, lactentes, crianças pré-escolares e mulheres não grávidas em idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos^{1,5,8}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a gravidade da anemia em um país ou região deve ser classificada de acordo com sua prevalência populacional. A OMS classifica como normal ou aceitável uma prevalência abaixo de ≤ 4,9; como leve, de 5 a 19,9%; como moderada, de 20 a 39,9%; e, como grave, >40%¹.

Ainda que a anemia atinja populações do mundo inteiro, os números são mais expressivos nos países em desenvolvimento, onde predominam padrões dietéticos deficientes e fatores ambientais adversos, o que propicia a elevada prevalência de processos infecciosos e parasitários, em decorrência da situação econômico-social.

A prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva é um indicativo da situação da deficiência de ferro familiar, uma vez que compete à mulher a escolha e a preparação da alimentação diária, comum a todos os residentes, o que é, indiscutivelmente, o fator determinante da anemia. Por sua vez, o consumo alimentar vem mediado por fatores socioeconômicos e sanitários.

Além desses fatores, a anemia nas mulheres também pode ocorrer por doenças inflamatórias crônicas, problemas ginecológicos e hemoglobinopatias que, segundo Kassebaum *et al.*⁹, na América Latina responderiam por cerca de 1/3 dos casos.

Por outro lado, a concentração de hemoglobina da mulher sinaliza riscos adversos que podem ocorrer no processo reprodutivo, por ser mais visíveis e deletérios nesse período, o que identifica as gestantes como o grupo vulnerável indicador

da anemia. Baixo peso ao nascer e risco de parto prematuro são dois exemplos relacionados à gravidade da anemia¹⁰.

Assim, o objetivo é estimar a prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva e seus fatores associados, que são atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF), de um município de alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

MÉTODO

Trata-se de um estudo analítico transversal¹¹, envolvendo mulheres em idade reprodutiva (entre 15 e 49 anos), mães de crianças de 20 a 53 meses de idade matriculadas nas creches municipais de Taubaté no ano de 2014.

O município de Taubaté apresentou IDH, em 2010, de 0,800, o que representa o 40º lugar entre os municípios brasileiros, e foi classificado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) em termos de qualidade de vida¹².

A coleta de dados aconteceu de novembro de 2014 a março de 2015, após as participantes assinarem sua concordância no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As mulheres preencheram um formulário padronizado que abordava questões sociodemográficas e de saúde e, logo em seguida, procedeu-se à tomada das medidas antropométricas e à coleta de sangue.

A amostra de sangue capilar foi obtida por punção com lanceta descartável, realizando-se, a seguir, leitura diretamente em um hemoglobinômetro portátil da marca Agabe^{®13}.

O tamanho da amostra foi calculado a partir de uma estimativa de prevalência de anemia de 15%, admitindo-se um erro padrão de 2 pontos percentuais para um intervalo de confiança de 95%, o que resultou numa estimativa de uma amostra mínima necessária de 207 mulheres.

A amostragem por conglomerados foi probabilística e randomizada com base na listagem de creches fornecida pela Secretaria de Educação do município. A unidade amostral foi a creche e, dentre as 56 creches existentes, as primeiras 13 sorteadas completaram o lote amostral, perfazendo um total de 230 mulheres.

A variável dependente foi concentração de hemoglobina, e as variáveis independentes foram: idade, escolaridade, situação conjugal, número de gestações, intercorrências obstétricas, antecedentes de morbidade, estado nutricional, situação de trabalho, renda familiar, receber o benefício social Bolsa Família, atendimento pela Estratégia de Saúde da Família e local de moradia.

A classificação em vulnerável ou de risco para a

região de moradia foi baseada nos dados da pesquisa de renda e escolaridade do próprio município, a qual dividiu a cidade em duas regiões: vulnerável, com renda média familiar de até 1,35 salário mínimo, e abastada, com renda acima desse valor¹⁴.

As comparações das frequências relativas entre mulheres anêmicas e não anêmicas foram realizadas pelos testes de Qui Quadrado ou Exato de Fischer. Calculou-se também intervalo de confiança de 95% da prevalência de anemia e da média de concentração de hemoglobina.

Após a análise bivariada, procedeu-se à análise de múltiplas variáveis, inserindo no modelo de regressão binária logística StepWise, backward de Wald, a variável dependente presença ou não de anemia, de acordo com critério definido pela OMS, de 12,0g/L para mulheres não grávidas⁷.

Foram incluídas na análise binária logística as variáveis que, na análise bivariada, apresentaram $p \leq 0,20$, e também as que, clínica ou epidemiologicamente, tivessem associação muito plausível com a presença de anemia. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê

de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública, da Universidade de São Paulo, sob nº 773.287, e teve a concordância formal das participantes.

■ RESULTADOS

Entre as 230 mulheres avaliadas, encontrou-se anemia em 9,6% delas e a média de concentração da hemoglobina foi de 14,6 g/dL (IC95%: 14,3 a 14,9).

Na análise bivariada, mostraram associação com a presença de anemia com $p < 0,20$: a mulher ter alguma doença, apresentado intercorrências obstétricas na gestação da criança presente na creche, fazer parte da ESF e idade acima de 30 anos. Não revelaram associação: morar em região vulnerável, estar trabalhando, escolaridade, situação conjugal, renda familiar, receber o Bolsa Família, número de gestações e número de pessoas que moram na casa.

Apesar disso, optou-se por incluir na análise binária logística de multivariáveis (Tabela 1), o Índice de Massa Corpórea (IMC), a escolaridade, a renda familiar e receber o Bolsa Família, pois estudos anteriores já evidenciavam a plausibilidade de sua associação com a anemia na mulher em idade reprodutiva¹⁵⁻²⁰.

Tabela 1: Odds Ratio estimadas pela análise de múltiplas variáveis binária logística – Taubaté, 2015.

Variáveis	B	P	OR (Exp β)	95%CI Exp β
Idade	0,021	0,559	1,022	0,951 a 1,097
Escolaridade	-0,060	0,507	0,942	0,789 a 1,124
Renda per capita	-0,001	0,366	0,999	0,997 a 1,001
Bolsa Família	-0,580	0,324	0,560	0,177 a 1,772
Estado Nutricional (IMC)	-0,498	0,291	0,607	0,241 a 1,533
Intercorrências Obstétricas	0,772	0,178	2,163	0,705 a 6,639
Doença anterior	0,774	0,156	2,104	0,752 a 5,886
Estratégia da Saúde da Família	-1,233	0,031	0,391	0,095 a 0,891
Constante	-1,880	-	-	-

OR: Odds Ratio

Como se observa na Tabela 1, no resultado final da análise de regressão binária logística, apenas receber atenção pela ESF revelou-se significativo estatisticamente como fator de proteção OR: 0,391 (IC95%: 0,095 a 0,891).

A análise de regressão binária logística foi posteriormente refeita apenas com as quatro variáveis significativas estatisticamente na análise bivariada (ter alguma doença, ter tido intercorrências obstétricas na gestação, fazer parte da ESF e idade superior a 30 anos) e seu resultado foi idêntico ao da Tabela 1, permanecendo a significância apenas da ESF como fator de proteção.

■ DISCUSSÃO

A prevalência de anemia observada é classificada como level 1, bem inferior às estimativas da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS)8, que mostraram que 29,4% das mulheres brasileiras em idade reprodutiva eram anêmicas. Especificadamente na região Sudeste, essa prevalência era de 28,5%.

Estudos de Olinto *et al.*¹⁵, Fabian *et al.*¹⁶, Koury Filho²⁰, Lira²¹, no Brasil, demonstraram prevalências

superiores às encontradas no município de Taubaté, que variou entre 18,6% a 30,7%^{15,16,20,21}. Além do fato de Taubaté ser um município de alto IDH, a prevalência relativamente baixa ali observada pode estar associado ao acesso aos serviços públicos de saúde e de educação, que o município oferece à população.

No Maranhão, estudo realizado com mulheres atendidas pelo programa ESF mostrou a prevalência média de anemia de 36% para o estado e de 55,1% para a capital, São Luís, valores que se justificam por serem relacionados à população atendida pela ESF, ou seja, a com menor disponibilidade de recursos sociais²².

Estudos têm relacionado à alta prevalência de anemia a fatores socioeconômicos e ambientais²³ e possivelmente reside aí a justificativa para que a anemia persista como problema de saúde pública, apesar dos esforços para seu controle.

Na Política Nacional de Atenção Básica à Saúde, uma das características do processo de trabalho das equipes de Estratégia de Saúde da Família é desenvolver ações que priorizem os grupos de risco e os fatores de risco clínico-comportamentais, alimentares e/ou ambientais, com a

finalidade de prevenir o aparecimento ou a persistência de doenças e danos evitáveis²⁴. Nesse sentido, pelo fato de a anemia ainda representar um problema de saúde pública no Brasil, implantou-se também em todo o território nacional, por meio da RDC n° 344, de dezembro de 2002, a estratégia de Fortificação de Farinhas de Trigo e de Milho, que passaram obrigatoriamente a receber a adição de ferro e ácido fólico²⁵.

Em continuidade a essa política, em 2016 foram publicadas as diretrizes para suplementação diária de ferro em mulheres adultas e adolescentes²⁶ e para fortificação de farinha de milho com vitaminas e minerais, com o intuito de combater as deficiências de micronutrientes²⁷.

Quanto aos resultados da análise bivariada inicial, apenas ser atendida pela ESF se mostrou significativamente associado à anemia como importante fator de proteção em ambas as análises binárias logísticas realizadas, o que pode ser consequência do fato de que as características socioeconômicas e ambientais do município produzem

uma gama de dispersão relativamente limitada das variáveis usualmente associadas a anemia^{14,15,28-30}.

Assim, é possível estimar que, se elas produzem algum efeito, ele deve ser muito pequeno, não significativo estatisticamente, portanto pouco relevante clínica ou epidemiologicamente.

Além disso, pode ser que a igualdade dos serviços públicos de educação, saúde e ambientais que ambos os grupos, vulnerável ou abastado, contribuam para explicar a ocorrência similar de anemia nessa população.

■ CONCLUSÃO

Apesar da prevalência de anemia na população estudada não ser tão expressiva (leve de acordo com os critérios da OMS), a anemia está presente mesmo na população de um município de alto IDH; o que indica haver necessidade de atenção direcionada para esse agravo na saúde das mulheres em idade reprodutiva.

■ REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization (WHO). Library Cataloguing-in-Publication Data Global nutrition policy review: what does it take to scale up nutrition action? Geneva: WHO, 2013.
3. United Nations. Administrative Committee Co-Cordination. Sub-Committee on Nutrition. Third report on the world nutrition situation. New York: United Nations, 1997.
4. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Guidelines for eradication of iron deficiency. New York: INACG, 1977.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundo das Nações Unidas para Infância. Carências de micronutrientes. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
6. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013;1(1):e16-25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
7. World Health Organization (WHO). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO, 2008.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
9. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-624. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325>
10. Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, Massawe S, Nystrom L. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia. *S Afr Med J*. 2009;99(2):98-102.
11. Zangirolami-Raimundo J, Echeimberg JO, Leone C. Research methodology topics: Cross-sectional studies. *J Hum Growth Dev*. 2018;28(3):356-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.152198>
12. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas de desenvolvimento humano no Brasil 2013. Brasília: 2013.
13. Exa-m Instrumentação Biomédica. Hemoglobinômetro AGABE medidor de hemoglobina: instruções de uso. [cited 2017 Aug 7] Available from: http://exa-m.com.br/manuais/manual_agabe.pdf
14. Prado ALM. A desigualdade e a distribuição da renda na cidade de Taubaté. Monografia (Conclusão de Curso) - Universidade de Taubaté. Taubaté: 2007.
15. Olinto MTA, Costa JSDC, Giganta DP, Menezes AMB, Macedo S, Schwengber R, et al. Prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva no Sul do Brasil. *Bol Saúde*. 2003; 17(1):135-44.

16. Fabian C, Olinto MTA, Dias-da-Costa, Bairros F, Nácúl LC. Prevalência de anemia e fatores associados em mulheres adultas residentes em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(5):1199-1205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000500021>
17. Silla LM, Zelmanowicz A, Mito I, Michalowski M, Hellwing T, Shilling MA, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e 68805. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068805>
18. Silva DG, Franceschini SCC, Priore SE, Ribeiro SMR, Szarfarc SC, Souza SB, et al. Anemia ferropriva em crianças de 6 a 12 meses atendidas na rede pública de saúde do município de Viçosa, Minas Gerais. *Rev Nutr*. 2002;15(3):301-8. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732002000300006>
19. Pessoa MC, Jansen AK, Velásquez-Meléndez G, Lopes JD, Beininger MA. Anemia em crianças e fatores associados em região urbana. *Rev Min Enferm*. 2011;15(1):54-61. DOI: <http://www.dx.doi.org/S1415-27622011000100008>
20. Koury Filho HC, Diniz CSG. Estado nutricional de mulheres e crianças menores de cinco anos, Jordão, Acre, Brasil Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública. São Paulo: 2010.
21. Lira NS. Anemia e fatores associados em mulheres de municípios do Nordeste brasileiro – 2005. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife: 2009.
22. Frota MTBA, Szarfarc C. Prevalência e fatores associados à anemia em crianças e mulheres atendidas pela estratégia de Saúde da Família no Maranhão. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. São Paulo: 2013.
23. Osório MM. Fatores determinantes da anemia em crianças. *J Pediatr*. 2002;78(4):269-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000400005>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
25. Brasil Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 344 de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. . [cited 2017 Aug 7] Available from: http://189.28.128.100/nutricao/docs/ferro/resolucao_rdc344_2002.pdf.
26. World Health Organization (WHO). Guideline: daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
27. World Health Organization (WHO). Guideline: fortification of maize flour and corn meal with vitamins and minerals. Geneva: WHO; 2016.
28. Neuman NA, Tanaka OY, Szarfarc SC, Guimarães PRV, Victora CG. Prevalência e fatores de risco para anemia no Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(1):56-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102000000100011>
29. Silva SCL, Batista Filho M, Miglioli TC. Prevalência e fatores de risco de anemia em mães e filhos no Estado de Pernambuco. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(2):266-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2008000200008>
30. Katz MH, *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians*. 2nd Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Abstract

Introduction: Iron deficiency anemia is a major public health problem.

Objective: To analyze the hemoglobin value and the prevalence of anemia in women in reproductive age, mothers of children enrolled in municipal day care centers in a municipality with a high Human Development Index, in the Southeast region of Brazil, and related factors, including being attended by the Family Health Strategy.

Method: This is a cross-sectional study with a sample of 230 women between 15 and 49 years old. Data collection was performed through a form, addressing socioeconomic variables and maternal health. It was verified: weight, height and hemoglobin concentration dosage. Results: The prevalence of anemia in women was 9.6%, with an average hemoglobin concentration of 14.6 g / dL. In the bivariate analysis, the following variables were associated with anemia: age, having a disease, obstetric complications in the pregnancy of the studied child and, as a protective factor, being in the Family Health Strategy program. In the binary logistic analysis, only being met by the Family Health Strategy proved to be a significant protective effect against anemia (OR = 0.391, $p < 0.05$).

Conclusion: Although there is a slight prevalence of anemia, according to World Health Organization criteria, in urban areas with a high Human Development Index, well-conducted health care policies, the Family Health Strategy in particular can contribute to further reduce plus the prevalence of this condition in the health of women of reproductive age.

Keywords: iron deficiency anemia, woman, prevalence, family health strategy

©The authors (2019), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.