

ARTIGO ORIGINAL

Aplicação Clínica da Membrana de Poliamida G21 na Regeneração Óssea Guiada em Região Pré Implante Dentário: Relato de Caso

Clinical Application of G21 Polyamide Membrane in Guided Bone Regeneration in the Pre-Dental Implant Region: Case Report

Renan Nogueira da Costa^a, Luis Carlos de Lara^b, Adilson Sakuno^c, Marcus Paulo Ferreira Barbosa^d, Vinycius Lima Pereira^e, Eduardo Velozo da Silva^f, Luis Mille Monteiro de Sousa^g, Valdelias Xavier Pereira^h



^a Mestrando em Implantodontia UNISA – Professor do curso de especialização em Implantodontia APCD

^b Coordenador Científico em Desenvolvimento de Biomateriais Materplastic

^c Professor Doutor da Faculdade de odontologia da APCD – Coordenador dos cursos de especialização em Implantodontia FAOA e Schetinni Educação Continuada Recife

^d Mestrando em Implantodontia UNISA – Professor dos cursos de especialização em Implantodontia FAOA e Schetinni Educação Continuada Recife

^e Especialista em Ortopedia e Ortodontia dos Maxilares – Pesquisador Laboratório de Delineamento de Estudo e Escrita Científica da LDEEC/FMABC

^f Mestre em Prótese pela Faculdade São Leopoldo Mandic – Doutorando em Implantodontia São Leopoldo Mandic – Professor do curso de especialização em Implantodontia FAOA-APCD.

^g Pesquisador. Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde na Universidade Federal do Espírito Santo.

^h Professor Doutor. Centro Universitário FMABC – Pesquisador Laboratório de Delineamento de Estudo e Escrita Científica da LDEEC/FMABC – Especialização em Implantodontia da FAOA-APCD

Autor correspondente

valdeliasxavierpereira@gmail.com

Manuscrito recebido: maio 2025

Manuscrito aceito: julho 2025

Versão online: agosto 2025

Resumo

Introdução: a Regeneração Óssea Guiada (ROG) é uma técnica que utiliza membranas como barreiras físicas para favorecer a neoformação óssea em áreas de defeito, impedindo a invasão de tecidos moles. A membrana regenerativa odontológica G21, composta por poliamida não reabsorvível, apresenta características promissoras, como biocompatibilidade, impermeabilidade e estabilidade estrutural.

Objetivo: avaliar a eficácia clínica da membrana G21 na preservação alveolar pós-exodontia para instalação de implante dentário.

Método: trata-se de um relato de caso clínico prospectivo envolvendo um paciente do sexo masculino, 43 anos, submetido à extração do primeiro molar superior direito com extensa lesão perirradicular. A membrana G21 foi instalada imediatamente após a exodontia e removida após 15 dias. O acompanhamento clínico e radiográfico foi realizado em três fases: pré-operatória, pós-operatória imediata (15 dias) e tardia (80 dias), com foco na formação óssea e viabilidade para instalação de implante dentário.

Resultados: a membrana G21 demonstrou excelente integração clínica, sem sinais de inflamação ou rejeição. A formação de tecido de granulação foi evidente aos 15 dias, e a neoformação óssea foi confirmada por exames de imagem após 80 dias. A aplicação clínica mostrou-se simples, sem necessidade de nova cirurgia para remoção da membrana.

Conclusão: a membrana de poliamida G21 apresentou resultados satisfatórios na regeneração óssea guiada, demonstrando-se uma alternativa viável, segura e eficaz para uso clínico na preservação alveolar sem o emprego de enxertos.

Palavras-chave: regeneração óssea guiada, biocompatibilidade, poliamida, perda do osso alveolar.

Suggested citation: Costa RN, Lara LC, Sakuno A, Barbosa MPF, Pereira VL, Silva EV, Sousa LMM, Pereira VX. Clinical Application of G21 Polyamide Membrane in Guided Bone Regeneration in the Pre-Dental Implant Region: Case Report. *J Hum Growth Dev.* 2025; 35(2):306-313. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v35.17786>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

O estudo foi realizado para avaliar a eficácia clínica de uma nova membrana de poliamida não reabsorvível (G21) na regeneração óssea guiada (ROG), com foco na preservação do alvéolo dentário após extração, buscando alternativas viáveis, seguras e sem necessidade de enxertos para facilitar a futura instalação de implantes.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Aplicaram a membrana G21 em um paciente após a extração de um molar com lesão perirradicular. Acompanharam o caso clínico e radiograficamente em três fases: antes da cirurgia, 15 dias após e 80 dias após. Removeram a membrana em 15 dias sem necessidade de nova cirurgia.

O que essas descobertas significam?

As descobertas indicam que a membrana G21 é uma alternativa eficiente e segura para uso clínico em regeneração óssea guiada, oferecendo bons resultados na preservação alveolar e viabilizando a instalação futura de implantes, sem necessidade de enxertos adicionais ou cirurgias para remoção da membrana.

INTRODUÇÃO

A Regeneração Óssea Guiada (ROG) foi introduzida como uma modalidade terapêutica que busca a neoformação do tecido ósseo reabsorvido através da utilização de membranas¹. O conceito da ROG foi estabelecido com base no princípio da regeneração tecidual guiada, onde certos tecidos se regeneram quando células com esta capacidade povoam o defeito durante a cicatrização².

A função da membrana é atuar como uma barreira física que impede a migração de células epiteliais e do tecido conjuntivo para o interior do defeito ósseo, e permitindo que células osteogênicas estimulem a formação de tecido ósseo. Assim, muitos materiais biodegradáveis e não-biodegradáveis têm sido utilizados na confecção das membranas regenerativas, que independentemente tipo de material, as membranas regenerativas devem apresentar biocompatibilidade (Regulamentado no Brasil através da NBR ISO 10993), integração pelos tecidos do hospedeiro, manuseabilidade clínica e capacidade de manutenção de espaço³.

As membranas não-biodegradáveis são frequentemente usadas para regeneração periodontal e óssea⁴, embora necessitem de uma segunda intervenção cirúrgica para remoção. Já os materiais biodegradáveis, apesar de ser absorvível pelo organismo, e não necessitar outra intervenção, possuem a limitação na estabilidade da barreira física, pois sofrem degradação gradual da membrana.

Assim, um tipo de membrana utilizada na ROG é a Membrana de Poliamida G21, um material não-biodegradável utilizada no processo de regeneração óssea e estabilidade de implantes dentário, tendo como características a impermeabilidade e biocompatibilidade, que impede o crescimento microbiológico e a absorção de resíduos alimentares, favorecendo assim as técnicas de Regeneração Óssea Guiada. Para garantir a segurança microbiológica do produto, é necessário determinar a carga microbiana média conforme os métodos descritos na norma ISO 11737-1 (Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1: Determination of the population of microorganisms on product), essa análise deve ser realizada para cada lote e para todas as amostras, resultando na carga microbiana média total. Esse controle é conduzido internamente pela empresa Materplastic, por meio do estudo de Bioburden, assegurando a qualidade microbiológica do material⁵.

METÓDO

Desenho do Estudo

O estudo caracteriza-se como um relato de caso clínico prospectivo, com foco na avaliação da eficácia e segurança da membrana regenerativa odontológica G21 (à base de poliamida) em técnicas de Regeneração Óssea Guiada (ROG).

As fases do estudo compreendem: Intervenção única - Implantação da membrana G21 após exodontia imediata do elemento 16 (primeiro molar superior direito); Monitoramento sequencial - Avaliações clínicas e imagiológicas (radiografias e tomografias computadorizadas) em fases pré-operatória (análise do defeito ósseo), pós-operatória imediata (15 dias: remoção da membrana e análise do tecido de granulação) e pós-operatória tardia (80 dias: avaliação da formação óssea e viabilidade para instalação de implante).

Local e Período do Estudo

Realizado em uma clínica odontológica em São Paulo, Brasil, sob responsabilidade do cirurgião-dentista Dr. Renan Nogueira da Costa (CRO-SP 116445).

O período de acompanhamento iniciou-se com a intervenção primária em 10 de maio de 2023, data em que foi realizada a exodontia do elemento 16 seguida pela implantação imediata da membrana regenerativa G21. A segunda etapa ocorreu em 25 de maio de 2023, correspondendo ao 15º dia de pós-operatório, quando se procedeu à remoção da membrana e avaliação do tecido de granulação. Por fim, em 29 de julho de 2023, equivalente a 80 dias após a cirurgia inicial, realizou-se a avaliação final por meio de exames clínicos e imagiológicos, encerrando assim o ciclo monitorado do caso.

População do Estudo e Critérios de Elegibilidade

Participante único, do sexo masculino, com 43 anos de idade e classificado como normossistêmico. O paciente apresentava indicação formal para exodontia do primeiro molar superior direito (elemento 16), motivada pela presença de lesão perirradicular extensa e inviabilidade de retratamento endodôntico. Considerou-se a necessidade de preservação do rebordo alveolar pós-exodontia imediata e a ausência de processos infecciosos ativos na região cirúrgica. Além, de ausência de hipersensibilidade conhecida aos componentes da poliamida (conforme contraindicações do fabricante), histórico de comorbidades sistêmicas comprometedoras da cascata regenerativa,

como diabetes mellitus descompensada ou estados de imunossupressão e também hábitos tabágicos ativos ou uso de fármacos antiangiogênicos, devido ao seu potencial de interferência nos processos de reparo tecidual.

Análise dos Dados

Os dados foram avaliados por meio de métodos descritivos, com foco na observação direta dos resultados clínicos e imaginológicos em relação ao do tecido de granulação e neoformação óssea.

Avaliação da formação óssea, mensurada por tomografias computadorizadas (espessura óssea, altura do rebordo e densidade); Integridade do coágulo, em relação a estabilidade do sítio cirúrgico e ausência de exposição precoce da membrana; Complicações, com registro de inflamação, infecção ou rejeição, por meio de radiografias panorâmicas, cortes tomográficos parassagitais e multiplanares, reconstruções 3D.

O critério de sucesso clínico foi analisado de acordo com a remoção indolor da membrana em 15 dias; ausência de sinais inflamatórios. E critério funcional, na viabilidade de instalação de implante aos 80 dias (perfuração óssea sem complicações).

Aspectos Éticos e Legais da Pesquisa

O filme de poliamida é fabricado em fornecedor homologado sendo de uso exclusivo da empresa Materplastic, para elaboração das membranas regenerativas odontológicas, pois passou por rigorosos testes de Biocompatibilidade. O biomaterial foi submetido para notificação na ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pois atende aos Biocompatibilidade conforme a ISO 10993, sendo o mesmo peticionado através de dossiê técnico com análise de risco, mitigando qualquer risco de incompatível aos seres humanos.

Conforme a NBR ISO 10993-1 os estudos de Biocompatibilidade foram finalizados, sendo o produto classificado como baixo risco (Classe II), por este motivo não há necessidade de estudos Clínicos, conforme o art.3º da RDC 10 de fevereiro de 2015 – Regularização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.

Portanto, os laudos são suficientes para comprovação da Biocompatibilidade e serão anexados a este relatório comprovando a veracidade dos fatos:

1.Conforme o relatório de Análise RL2232502CT, realizado através do laboratório certificado ALS, a amostra Membrana Regenerativa Odontológica - G21 não apresentou efeito tóxico para a linhagem celular L-929, portanto não foi considerada citotóxica.

2.Conforme o relatório de Análise RL2232500IMO, realizado através do laboratório certificado, nas condições do ensaio, a amostra membrana regenerativa odontológica-G21 foi considerada não irritante para mucosa oral de hamsters sírios (*Mesocricetus auratus*).

3.Conforme o relatório de Análise RL2232501LLNA, realizado através do laboratório certificado ALS, nas condições de ensaio, a amostra Membrana Regenerativa Odontológica - G21 apresentou um resultado limítrofe para positivo (SI entre 1,6 e 1,9). Assim, considerou-se informações adicionais, como evidência de toxicidade sistêmica. Os animais não apresentaram sinais clínicos de toxicidade sistêmica.

A condução do procedimento observou rigorosamente os preceitos éticos e legais aplicáveis à pesquisa envolvendo seres humanos e à prática odontológica. Fundamentado no Código de Ética Odontológica e na Resolução CNS 466/2012, garantindo a avaliação dos riscos e benefícios. A utilização do biomaterial (poliamida G21) ocorreu após a conclusão satisfatória dos estudos de biocompatibilidade, etapa essencial para assegurar a segurança mínima requerida antes da exposição humana. O paciente, devidamente conscientizado sobre a natureza do novo biomaterial e o procedimento, forneceu seu consentimento livre e esclarecido, respeitando-se assim o princípio da autonomia. A execução técnica foi realizada exclusivamente por profissional cirurgião-dentista habilitado (Dr. Renan Nogueira da Costa, CRO-SP 116445), em conformidade com as atribuições legais da categoria. Todo o processo assegurou o respeito à dignidade do participante e o cumprimento das diretrizes de boas práticas clínicas.

■ APRESENTAÇÃO DO CASO

O paciente do sexo masculino de 43 anos de idade, da cor branca, e classificado como normossistêmico, morador do estado brasileiro de São Paulo. Apresentava dor intensa ao mastigar e aumento de volume na região vestibular do primeiro molar superior direito (elemento 16). O dente em questão havia sido submetido anteriormente a um tratamento endodôntico e a uma reconstrução com pinos pré-fabricados cimentados no interior dos canais com cimento resinoso. O elemento ainda apresentava lesão apical extensa não sendo previsível um retratamento endodôntico optamos assim pela extração do elemento (no dia 10/05/2023) e a preservação alveolar com a membrana G21.

Em casos de preservação alveolar com lesão não é indicado o uso de enxertos ósseos devido a possibilidade de contaminação do biomaterial no local, sendo assim indicado o uso da membrana regenerativa odontológica G21, com o intuito de preservação do local para favorecer a formação e estabilidade do coágulo sanguíneo através da técnica de ROG – Regeneração Óssea Guiada.

Aplicação da Membrana Regenerativa Odontológica G21

Após a finalização dos estudos de biocompatibilidade, seguido da extração do elemento 16, a membrana regenerativa odontológica em poliamida G21 foi implantada no paciente e mantida no local por 15 dias.



Figura 1: aspecto clínico antes (a) e após (b) extração do elemento 16.

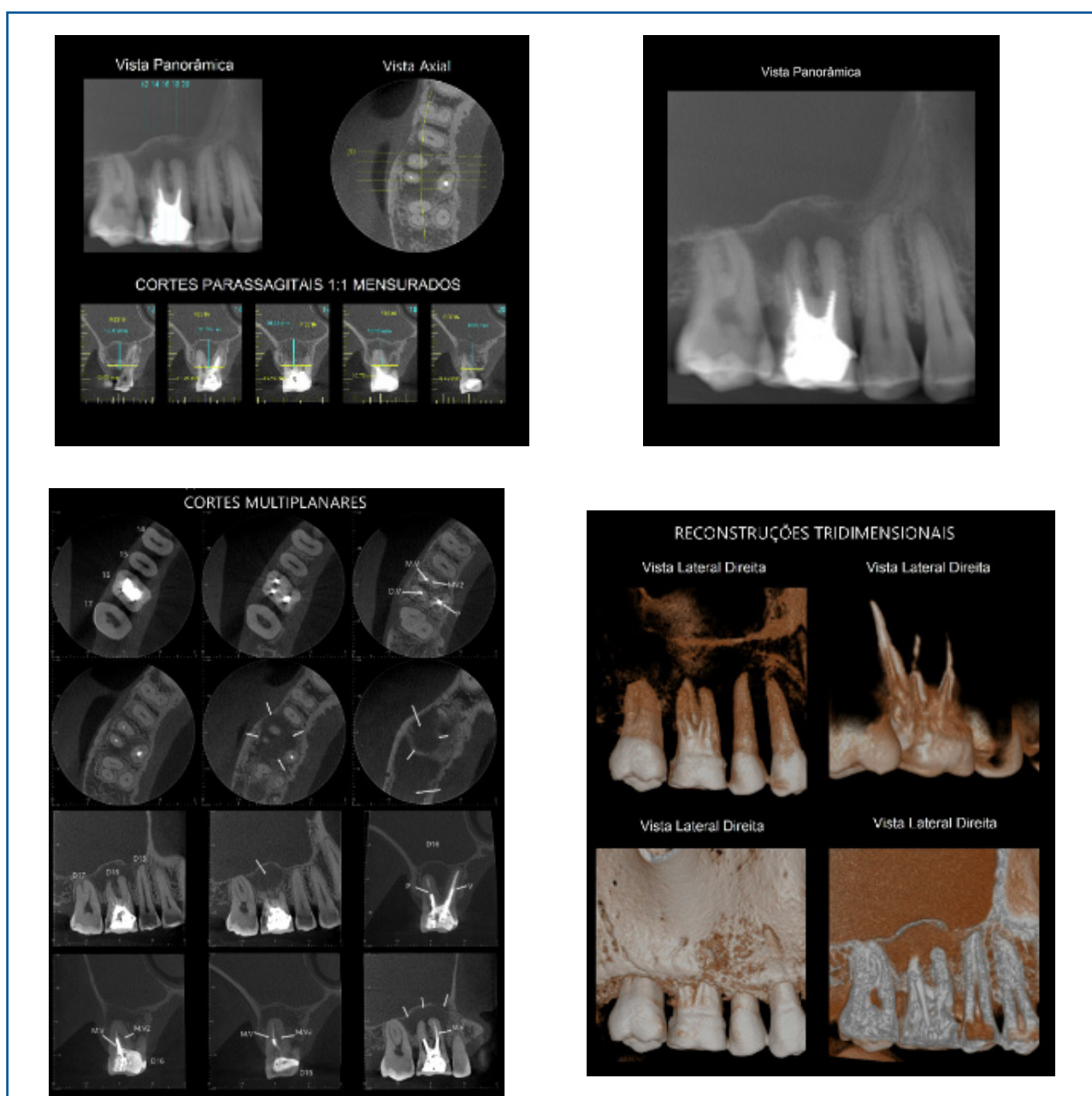


Figura 2: aspecto radiográficos do elemento 16, antes extração: cortes parassagitais, axial, vista panorâmica (a-b), multiplanares (c), e tridimensionais (d).

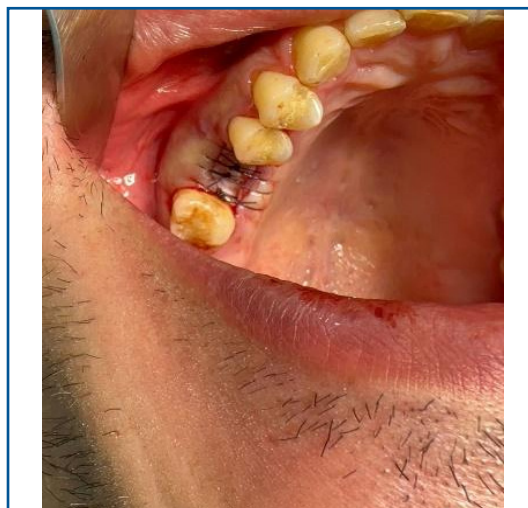


Figura 3: aspecto clínico de região após aplicação da membrana de G21.

A membrana de G21 de poliamida, foi utilizada conforme a Figura 3, possuindo uma elevada previsibilidade de regeneração óssea com a sua utilização. O filme de poliamida foi construído sendo liso na parte superior, mitigando o risco de contaminação bacteriana, sendo a mesma impermeável às soluções e alimento no meio bucal.

O paciente foi acompanhado durante o período de implantação da membrana, e não foram observadas reações inflamatórias que justificassem sua retirada.

Retirada da membrana regenerativa odontológica G21, após 15 dias

Após o sétimo dia foi realizada a substituição do coágulo por tecido de granulação sendo possível a remoção da membrana regenerativa. Porém optamos por deixar 15 dias para termos o amadurecimento deste tecido.

Foi retirada a membrana regenerativa odontológica após 15 dias da implantação inicial, de forma simples e indolor a qual não há necessidade de novas cirurgias, nem anestesia local, foi retirado o fio de sutura e removida a membrana com auxílio de pinça estéril.

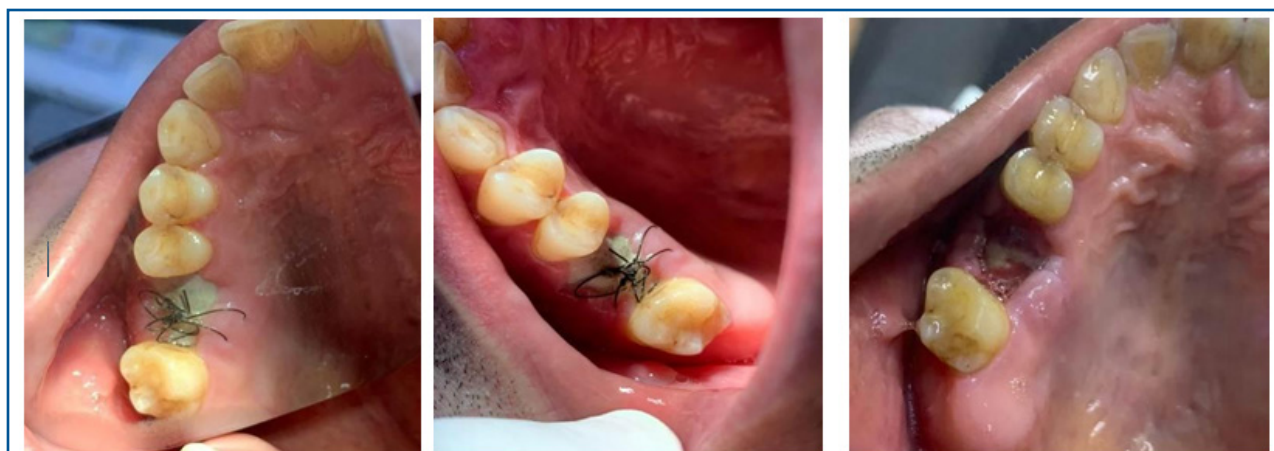


Figura 4: imagens clínicas após remoção da membrana, e formação de tecido de granulação, formação óssea.

Paciente após 80 dias da cirurgia inicial

Após a finalização do período de osteogênese o paciente voltou ao consultório, e os resultados foram satisfatórios, ocorreu a formação esperada e iniciamos o procedimento para perfuração do orifício para o implante dentário.

A análise dos resultados obtidos nas imagens evidencia a formação de tecido ósseo neoformado, indicando que o objetivo da Regeneração Óssea Guiada (ROG) foi alcançado com êxito por meio da utilização

da nova membrana de poliamida, mesmo na ausência de enxertos ou substitutos ósseos. A membrana odontológica regenerativa G21 demonstrou desempenho satisfatório em relação aos critérios fundamentais para esse tipo de abordagem, incluindo biocompatibilidade, manutenção do espaço, exclusão celular, integridade estrutural e manejo clínico adequado. Além disso, sua aplicação contribuiu de forma efetiva para a promoção da osteogênese no sítio tratado.

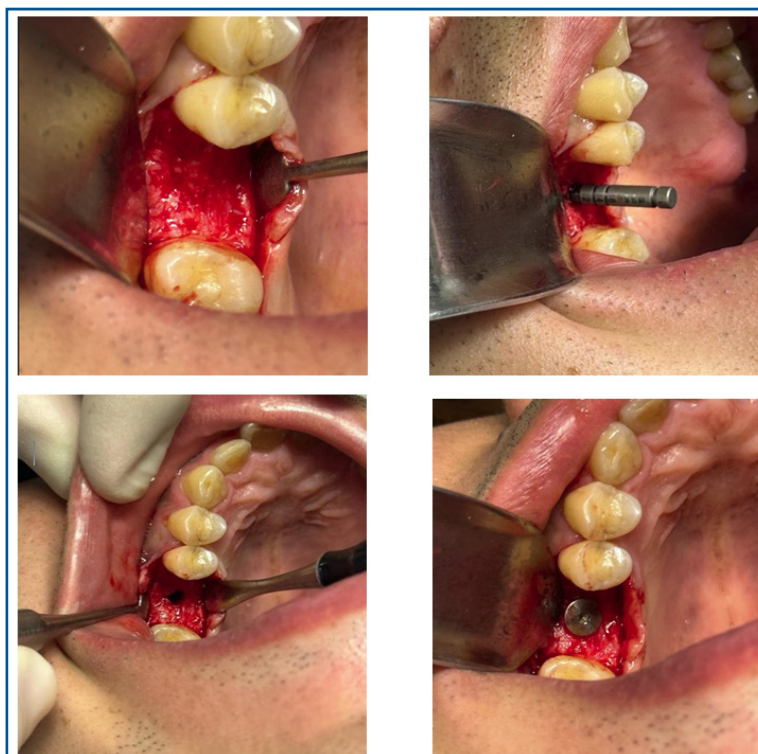
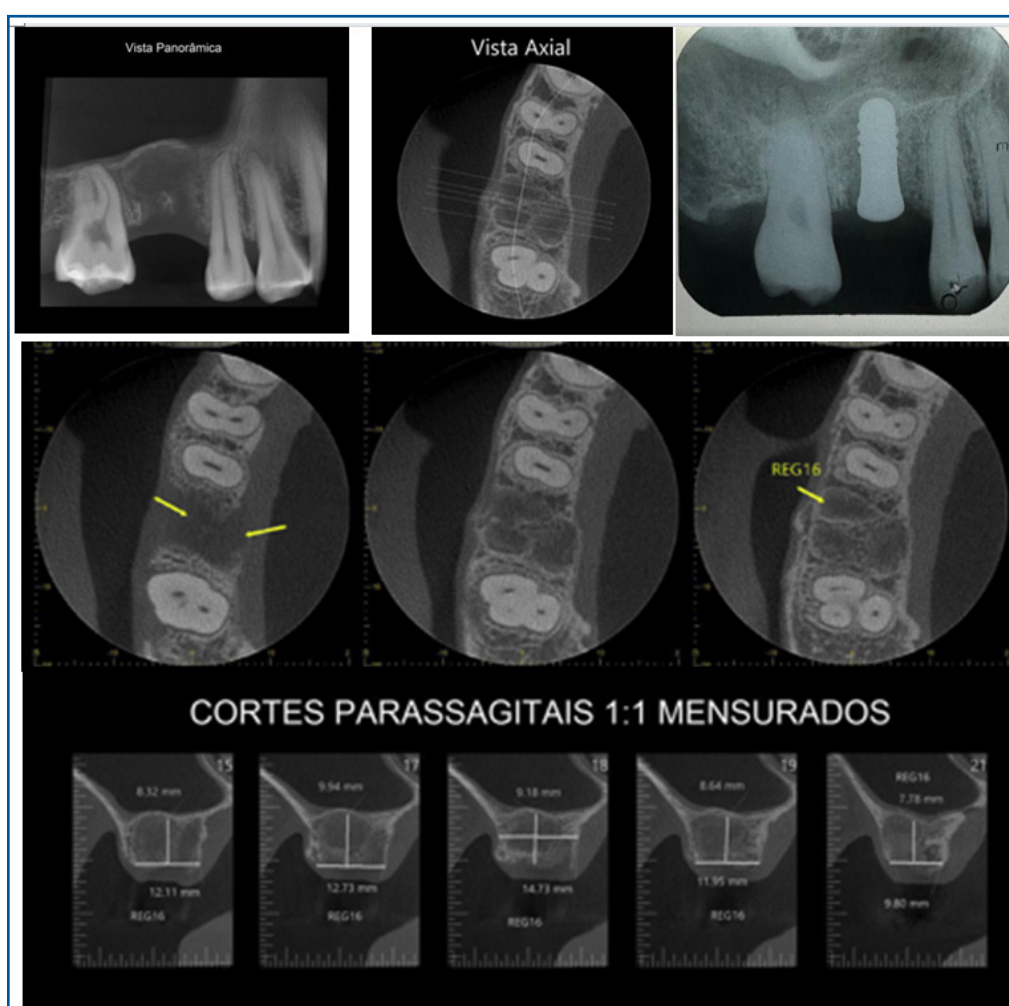


Figura 5: formação osteogênica após 80 dias e instalação do implante.



Figuras 6: aspectos radiográficos após a extração e evolução de 80 dias, em cortes vista panorâmica, axial e parassagitaes.

■ DISCUSSÃO

A membrana regenerativa odontológica G21, após atender aos requisitos normativos de biocompatibilidade, demonstra aplicabilidade clínica em casos de pós-exodontia, defeitos de parede alveolar, implantes imediatos, fenestrações ósseas de pequena extensão e procedimentos de expansão óssea para aumento de espessura quando presente medula óssea entre corticais vestibulares/palatinas ou vestibulares/linguais.

Conforme estabelecido na literatura⁶, o coágulo sanguíneo constitui elemento fundamental na cicatrização do rebordo alveolar residual, exigindo preservação no sítio de exodontia. Contudo, estudos evidenciam reabsorção alveolar progressiva em análises de curto e longo prazo, tornando a manutenção da arquitetura alveolar crítica para reabilitações funcionais e estéticas⁷⁻⁸.

A técnica de Regeneração Óssea Guiada (ROG) empregada permitiu a preservação fisiológica das dimensões do rebordo sem utilização de enxertos ou substitutos ósseos. O alvéolo foi preenchido exclusivamente com coágulo sanguíneo e protegido pela barreira física da membrana G21, com documentação imagiológica evidenciando formação de tecido de granulação como estágio precursor da osteogênese. Conforme relatado em trabalhos anteriores, o processo osteogênico inicia-se imediatamente através da organização do coágulo, com maturação óssea completa ocorrendo dentro de 90 dias pós-operatórios, período durante o qual a membrana preveniu eficientemente contaminação microbiana mesmo após exposição ao meio bucal⁹.

A análise das propriedades da poliamida indicou biocompatibilidade satisfatória, sem evidência de efeitos citotóxicos ou reações teciduais adversas nos tecidos perimplantares, reconhecendo que nenhum material implantável apresenta inerteza absoluta. Sua espessura

otimizada confere rigidez adequada para manutenção do espaço regenerativo, resistindo às forças compressivas mastigatórias sem colapso estrutural, fator determinante para preservação do volume ósseo neoformado.

A eficácia da exclusão celular foi confirmada pela ausência de formação de tecido conjuntivo fibroso por migração epitelial, enquanto a microarquitetura porosa permitiu difusão seletiva de fluidos biológicos e mediadores bioativos, criando microambiente favorável à angiogênese e diferenciação osteoprogenitora.

■ CONCLUSÃO

A membrana G21 apresentou excelente desempenho clínico, com espessura adequada para corte, moldagem e adaptação ao defeito ósseo, sem necessidade de remoção cirúrgica adicional. Além disso, demonstrou biocompatibilidade, estabilidade e resistência à contaminação, favorecendo a regeneração óssea guiada. Embora não tenha sido avaliada a osseointegração final, o estudo cumpriu seu objetivo de validar a eficácia e segurança do material, reforçando seu potencial para uso clínico e inserção no mercado odontológico brasileiro.

Contribuições do Autor

Todos os autores contribuíram nas etapas de execução e elaboração do presente trabalho.

Financiamento

Este estudo não contou com apoio financeiro de instituições públicas ou privadas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados ao desenvolvimento desta pesquisa.

■ REFERÊNCIAS

1. Lazarevic M, Petrovic S, Pierfelice TV, Ignjatovic N, Piattelli A, Vlajic Tovilovic T, et al. Antimicrobial and osteogenic effects of collagen membrane decorated with chitosan-nano-hydroxyapatite. *Biomolecules* [Internet]. 2023 Mar 23;13(4):579. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biom13040579>
2. Tessarolo GD, Gonçalves V, Langa WA de O, Peçanha MM, Almeida LGR de. Alveolar preservation approaches after tooth extraction - a literature review. *Braz J Hea Rev* [Internet]. 2024 Nov 4;7(9):e74238. Available from: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv7n9-003>
3. Cortelli JR, Lotufo RF, Oppermann RV, Sallum AW, Costa FO. Glossary of the Brazilian society of periodontology. *Rev Periodontia*. 2005 December;15(4):5-61. *SciELO RevOdonto - revodonto.bvsalud.org* [Internet]. [cited 2025 Jul 23]. Available from: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=080427&pid=S1806-146X201000010001000002&lng=pt
4. Di Stefano DA, Orlando F, Ottobelli M, Fiori D, Garagiola U. A comparison between anorganic bone and collagen-preserving bone xenografts for alveolar ridge preservation: systematic review and future perspectives. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 2];44(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40902-022-00349-3>
5. Fiorillo L, D'amico C, Milone D, Cervino G. Preservation of bone volume in implant-supported post-extraction sockets: Tissue conditioning during prosthetic rehabilitation. In: *ASEC 2023* [Internet]. Basel Switzerland: MDPI; 2023. p. 51. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ASEC2023-15320>
6. Pires ALR, Bierhalz ACK, Moraes ÂM. Biomaterials: Types, applications, and market. *Quim Nova* [Internet]. 2015;38(7):957-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>

7. Ali M, Mohd Noor SNF, Mohamad H, Ullah F, Javed F, Abdul Hamid ZA. Advances in guided bone regeneration membranes: a comprehensive review of materials and techniques. *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2024 Apr 17;10(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1088/2057-1976/ad1e75>
8. Karring T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration--animal and human studies. *Periodontol 2000* [Internet]. 1993 Feb;1:26–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673206/>
9. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 1988 May;81(5):672–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00006534-198805000-00004>

Abstract

Introduction: Guided Bone Regeneration (GBR) is a technique that uses membranes as physical barriers to promote new bone formation in defect areas, preventing soft tissue invasion. The G21 dental regenerative membrane, composed of non-resorbable polyamide, presents promising characteristics, such as biocompatibility, impermeability, and structural stability.

Objective: to evaluate the clinical efficacy of the G21 membrane in alveolar preservation after extraction for dental implant placement.

Method: this is a prospective clinical case report involving a 43-year-old male patient who underwent extraction of the upper right first molar with extensive periradicular lesion. The G21 membrane was installed immediately after extraction and removed after 15 days. Clinical and radiographic follow-up was performed in three phases: preoperative, immediate postoperative (15 days), and late postoperative (80 days), focusing on bone formation and viability for dental implant placement.

Results: the G21 membrane demonstrated excellent clinical integration, with no signs of inflammation or rejection. Granulation tissue formation was evident at 15 days, and new bone formation was confirmed by imaging after 80 days. Clinical application proved straightforward, without the need for further surgery to remove the membrane.

Conclusion: the G21 polyamide membrane demonstrated satisfactory results in guided bone regeneration, demonstrating a viable, safe, and effective alternative for clinical use in alveolar preservation without the use of grafts.

Keywords: guided tissue regeneration, bone substitutes, nylons, biocompatible materials.

©The authors (2025), 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.