

# UMA ANÁLISE DO GINSENG NO COMBATE AO ESTRESSE E O CANSAÇO

Francismara Pereira<sup>1</sup>, Francis W. Hiroito Obara<sup>2</sup>, Renato N. Perez Avila<sup>3</sup>

## RESUMO

O presente artigo possui como objetivo apresentar e analisar dados da literatura, que são descritos sobre fatores terapêuticos do *ginseng* na resposta a estímulos estressores. A sociedade atual passa por grandes desafios no seu cotidiano, devido à um ritmo de vida acelerado e de adaptação a essa nova realidade, o que ocasiona um aumento no nível de estresse, e pode resultar em danos à saúde física e psíquica. No entanto, há grande importância na busca por ferramentas que auxiliem no tratamento do estresse, tendo em vista, o período de ocorrência e o grau apresentado. Com isso, é imposto a população mudanças em hábitos do dia a dia, dentre elas, a utilização de plantas adaptógenas, biorreguladores naturais, que visam aumentar a capacidade de adaptação do organismo a fatores estressantes, através de uma resposta fisiológica a alterações. Os estudos apontaram que o *ginseng* fornece potencial para o tratamento contra o estresse da vida cotidiana, sendo que as ações terapêuticas estão associadas ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).

**Palavras-chave:** *Ginseng*, Plantas Adaptógenas, Estresse

## ABSTRACT

The present article aims to present and analyze data from the literature, which are described on therapeutic factors of *ginseng* in response to stressors. Today's society faces great challenges in its daily life, due to its fast pace of life and adaptation to this new reality, which causes an increase in the level of stress, and can result in damages to physical and mental health. However, there is great importance in the search for tools that help in the treatment of stress, considering the period of occurrence and the degree presented. With this, the population is imposed changes in daily habits, among them, the use of adaptogenic plants, natural biorreguladores, that aim to increase the capacity of adaptation of the organism to stress factors, through a physiological response to changes. Studies have indicated that *ginseng* provides potential for treatment against the stress of everyday life, and therapeutic actions are associated with the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

**Keywords:** *Ginseng*, Adaptogenic Plants, Stress

<sup>1</sup>Bacharelada em Farmácia no Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL. <sup>2</sup> Graduado em Farmácia e Bioquímica, Mestre em Biotecnologia, Coordenador do Curso de Farmácia no Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL <sup>3</sup> Graduado em Tecnologia e Processamento de Dados, Graduado em Licenciatura Plena em Informática, Especialista em Ciência da Computação e Mestre em Telecomunicações, Doutorando em Ciência da Educação, Docente de vários cursos de Graduação no Instituto de Ensino Superior de Londrina– INESUL.

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais no tratamento, prevenção e cura de doenças é uma das técnicas mais antigas introduzidas pela humanidade. Com isso, pesquisas relacionadas a plantas medicinais apresentam destaque na literatura, tendo em vista, a utilização destas na fabricação de medicamentos (PEREIRA et al 2004; SEQUEIRA, 2013).

Os estudos realizados sob alternativas terapêuticas estão aliados a utilização de plantas adaptógenas, devido as suas propriedades farmacológicas. Além disso, as investigações quanto a aplicabilidade, relacionam-se aos desafios encontrados na sociedade moderna, que passa por diversas mudanças em um acelerado ritmo do dia a dia. O que resulta no aumento significativo de níveis de estresse e cansaço, causando danos à saúde (PANOSSIAN; WIKMAN; WAGNER, 1999).

As plantas adaptógenas são biorreguladoras, ou seja, aumentam a capacidade de adaptação do organismo a fatores relacionados ao estresse. Tornando-se uma alternativa saudável, eficaz e com menores danos ao organismo, o que prioriza a sua utilização sob a de medicamentos alopáticos, que podem induzir reações adversas e causar dependências psíquicas (ATTELE; WU; YUAN, 1999; SEELY; SINGH, 2007).

Dentre a diversidade de espécies, há estudos realizados quanto a farmacologia do *ginseng* sob o estresse, como os efeitos farmacológicos descritos na literatura, que atuam sob Sistema Nervoso Central, sistema cardiovascular, endócrino e imunológico. Além disso, apresenta atividade antiestresse e antioxidante, que resultam em componentes ativos, trazendo efeitos benéficos a saúde (LEE; RHEE, 2017).

Tendo em vista os malefícios que o estresse ocasiona sob a saúde humana, destaca-se a procura por métodos que utilizam a aplicabilidade de plantas medicinais e que sejam voltados ao controle emocional. Resultando no aumento do consumo de produtos naturais, e visando uma melhor qualidade de vida. Embora o *ginseng* possua várias ações farmacológicas e aplicações terapêuticas potenciais, este trabalho terá como foco uma análise quanto a descrição da planta e o modo de ação no combate ao estresse.

## DESENVOLVIMENTO

Os estudos consistiram em uma análise da literatura, disponíveis em diferentes meios, artigos, monografias e reportagens, sobre trabalhos que já foram realizados com o *ginseng*, como as possíveis descrições sob a sua atividade biológica. Para tal, dentre as fontes disponíveis para análise, foram verificados estudos laboratoriais e a aplicabilidade.

### O Uso de Plantas Medicinais e sua Aplicação

Para uma planta ser considerada adaptógena é necessário apresentar três requisitos, como descreve Brekhman:

“Ser inócua e não influenciar no funcionamento normal do organismo mais que o necessário. Isto significa que, em um indivíduo saudável e não submetido a estresse, um adaptógeno não deveria produzir efeitos. Mostrar uma atividade não específica, isto é, aumentar o poder de resistência do organismo em relação a agentes nocivos de natureza física (calor, frio, variações de pressão, etc.), química (venenos e substâncias tóxicas) e biológica (vírus e bactérias). Por último, ter uma influência normalizadora ou estabilizadora sobre o organismo, independente da direção da mudança do estado patológico prévio (por exemplo, pode aumentar a resistência tanto ao calor como ao frio)” (BREKHMANN; DARDYMOV, 1969, p.419).

O efeito de plantas adaptógenas está inserido a adaptação do organismo a fatores de estresse, sendo que este corresponde a uma resposta fisiológica do organismo perante mudanças físicas, químicas, biológicas e emocionais. Porém, o efeito resultante, o ápice do estresse, onde esse pode se tornar crônico, e levar ao desgaste dos sistemas simpático, imunológico e endócrino (ATTELE; WU; YUAN, 1999).

A característica que irá distinguir plantas adaptógenas de outros agentes farmacológicos é a ausência de um mecanismo de ação conhecido e delimitado. Pois os adaptógenos irão atuar sob diferentes sistemas, ao contrário de outros fármacos, que apresentam sítios de ação específicos ou estabelecidos. Segundo a literatura, acredita-se que essas plantas possuam uma função bimodal, o que promove um efeito estimulante ou sedativo. E os mecanismos dos adaptogênicos estão relacionados com o eixo neuroendócrino-imunológico, sendo o principal local de ação o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

(HPA), enquanto que o fígado e o sistema imune e cardiovascular são locais de ação secundários (MENDES, 2011).

## **Legislação de Medicamentos à Base de Plantas**

Em 1997 a União Europeia, através de um grupo de trabalho, realizou a produção da legislação de medicamentos à base de plantas. Deste estudo, foi publicado pela Comissão Europeia a Directiva 2003/63/CE onde foi estabelecido o regime jurídico dos medicamentos à base de plantas, e transposta a nível nacional pelo Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto (COELHO, 2010).

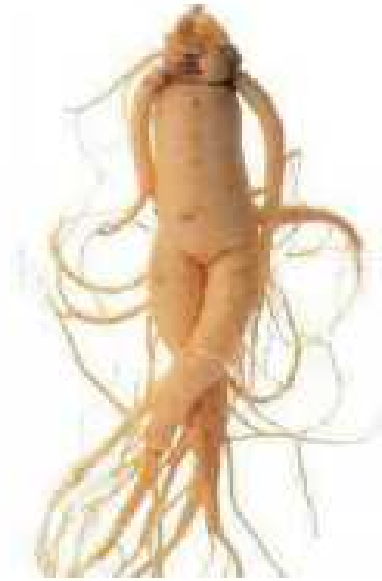
Desta forma, uma planta medicinal é definida pela OMS como “todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas como fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos”. Já o fitoterápico consiste na elaboração da planta para a formulação específica (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Para a comercialização, em tentativas farmacológicas que são voltadas ao tratamento da ansiedade e da depressão, as plantas medicinais apresentam um papel da prevenção da morbidade induzida pelo estresse, porém, deve se ter cuidados quanto a validação, tais como a identificação da planta, efeitos de superdosagem e adulteração, interação com medicamentos alopáticos, e possíveis reações alérgicas ou tóxicas (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

## ***Plantaginseng***

O Ginseng é uma planta nativa do Nordeste da China e da Coreia, que é reconhecido pelo termo *Panax ginseng*, que foi cunhado pelo botânico C. A. Meyer, e o gênero, “*Panax*”, tem origem grega, que significa “panaceia”, o que converge na crença de que será capaz de beneficiar todo o corpo. Devido a semelhança da raiz da planta com o corpo humano, o termo *ginseng* deriva do chinês que designa “raiz-homem”, como mostra a Figura 1 (VIA FARMA, 2015).

**Figura 1:** Raiz de *P. ginseng*.



Fonte: (VIA FARMA, 2015, p. 3).

Há uma diversidade de espécies de *Panax*, o que pode levar a alterações e a necessidade de alertas a profissionais. As duas espécies que são amplamente utilizadas é o *Panax ginseng* e o *Panax quinquefolius*. O *Panax ginseng* é o único *ginseng* protegido, com necessidade de licenças para liberar a comercialização, tendo em vista, como uma forma de proteção a espécie, contra riscos de extinção (ATTELE; WU; YUAN, 1999; SEQUEIRA, 2013).

Além disso, há duas categorias do *Panax ginseng*: o branco, que cresce no decorrer de quatro a seis meses, e passa por processo de desidratação, e seco ao ar livre, ao sol, e a exposição fornece à raiz uma coloração branco-amarelada. E o *ginseng* vermelho, que é preparado pelo processo de vapor, obtendo uma coloração vermelho-acastanhado (SEQUEIRA, 2013).

Os compostos farmacologicamente ativos presentes no *ginseng* se destacam, como: mais de 150 são saponinas das raízes e de outras partes da planta (folhas, flores e frutos), descritos no Quadro 1 (VIA FARMA, 2015).

**Quadro 1.** Compostos farmacologicamente ativos presentes na planta ginseng.

<b>Compostos</b>	<b>Descrição</b>
Saponinas	Designadas por “ginsenosídeos”, que consistem num tipo de glicosídeo constituído pela sapogenina triterpênica, à qual se liga a um ou mais monossacarídeos.
Políenos	Se incluem o falacrinol, o falcarintriol e o ácido linolênico.
Flavonoides	-
Vitaminas do grupo B	-
Óleos essenciais sesquiterpênicos (0,05%)	Como $\alpha$ -cadinol, $\alpha$ -bisabolol, thujopseno, e ácido n-hexadecanoico

Fonte: (VIA FARMA, 2015, p. 3-4).

Mesmo apresentando uma grande diversidade de espécies químicas, os ginsenosídeos apresentam atividade biológica pronunciada, em quantidades elevadas, quando comparadas aos demais compostos (VIA FARMA, 2015).

### **Os Hormônios do Estresse**

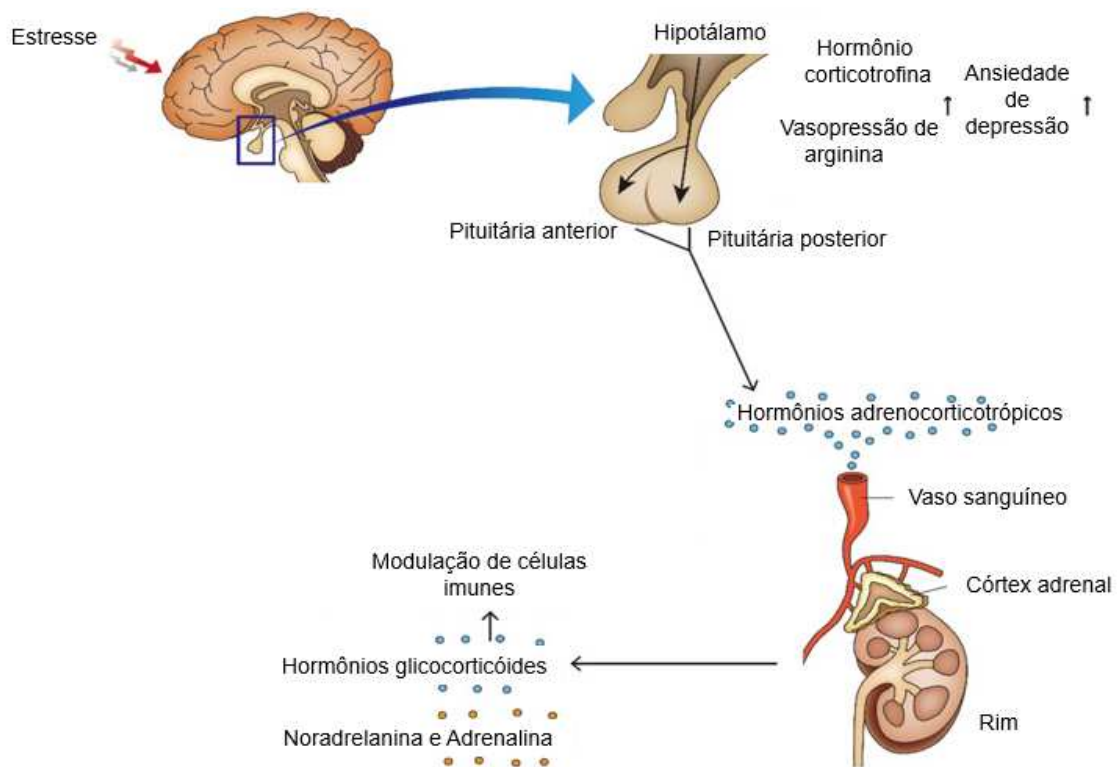
A ação de hormônios é descrita como mensageiros químicos que regulam os biorritmos, como por exemplo o crescimento físico, o apetite, as emoções, o sono, entre outros. Quando o corpo sofre alteração, os órgãos secretam hormônios da corrente sanguínea, assim, os hormônios se ligam a receptores específicos presentes nas células de determinado órgão para regular os mecanismos biológicos (LEE; RHEE, 2017).

Como ilustração temos a Figura 2, mostrando que quando uma pessoa é submetida ao estresse, o hormônio correspondente, que é o cortisol é secretado para o combate do estresse. A produção e controle do cortisol ocorre através de um importante centro de controle hormonal, que é chamado de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sendo regulado pelo sistema nervoso central. Os estímulos externos podem desencadear a secreção do hormônio

liberador de corticotrofina (CRH) e da arginina vasopressina do hipotálamo, o ponto de partida do HPA. Os hormônios irão atuar no núcleo da HPA, a glândula pituitária.

Assim, o CRH será a via primária que irá regular a secreção de adrenocorticotrofina, onde a Arginina vasopressina irá agir sob a glândula pituitária, após os receptores CRH terem sido dessensibilizados. Por último, o hormônio adrenocorticotrófico estimula o córtex adrenal, a última região do HPA, o que desencadeia a liberação de corticossol (LEE; RHEE, 2017).

**Figura 2.** Figura ilustrativa sobre o efeito do estresse.



**Fonte:** Adaptado de (LEE, 2015, p. 4).

Quanto ao corticossol, irá interagir com o receptor de glicocorticoide citoplasmático, onde se forma um complexo hormônio receptor, que se move para o núcleo e regula a expressão de vários genes. Ou seja, o cortisol irá regular os níveis de expressão de vários RNAs mensageiros, e a expressão de importantes citocinas em vários órgãos e células imunes, garantindo a neutralização de efeitos do estresse (LEE; RHEE, 2017).

## **O *ginseng* e o Estresse**

Nos dias atuais, a utilização de medicamentos fitoterápicos passa a ser uma opção de doenças em estado não controlado ou avançado. Mas, a população passa por mudanças excessivas na atividade cerebral, como o excesso de trabalho e condições do cotidiano, o que leva a uma exposição constante ao estresse (SEQUEIRA, 2013).

Muitas vezes, o estresse é sustentado por um longo período pela ação mecânica e repetitiva, prejudicando o desenvolvimento do organismo e resulta em estresse biológico. As ações resultantes podem ser identificadas como a ansiedade, depressão e distúrbios psicológicos. Com isso, a utilização de agentes adaptogênicos passa a ser um auxílio na busca do controle emocional. Segundo estudos o *ginseng* mostra ação superior ao estresse, quando comparado a outras plantas adaptogênicas, segundo estudos (LEE; RHEE, 2017).

A partir da Figura 2, pode-se propor que o mecanismo pelo qual o *ginseng* previne o estresse é através da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sendo o HPA a principal via que regula a resposta imune ao estresse, que é iniciado pela secreção hipotalâmica do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e secreção de arginina vasopressina (AVP) da glândula hipófise (LEE; RHEE, 2017).

O CRH é responsável por estimular a glândula pituitária a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea, e o ACTH irá ocasionar a liberação de glicocorticóides, que são o cortisol e o córtex adrenal. Porém, se o estresse se tornar crônico, os receptores tornam-se resistentes aos glicocorticóides e não possui a habilidade de regredir processos inflamatórios, ou seja, o *ginseng* não poderá exercer sua função (LEE; RHEE, 2017).

## **Aplicações utilizando o *ginseng***



Realizados os estudos na literatura quanto aos artigos publicados, como as possíveis descrições sob a sua atividade biológica, pode-se identificar que o uso apropriado no consumo, o *ginseng* é seguro, sendo considerado um suplemento alimentar, e não uma droga, e além disso, é possível identificar que estudos relacionados a efeitos colaterais estão relacionados ao uso inadequado (NOCERINO; AMATO; IZZO, 2000; SEQUEIRA, 2013; LEE; RHEE, 2017).

Os sintomas descritos quanto a efeitos colaterais estão relacionados a hipertensão, diarreia, insônia, mastalgia, erupções, dentre outros. O uso a longo prazo é determinado por SIEGEL (1979) como GAS (síndrome de abuso de Ginseng). Na literatura, encontra-se ainda, descrições quanto ao uso que deve ser evitado por pessoas que apresentem características como: nervosismo, histeria, esquizofrenia, entre outros, como também não devem ser tomados como estimulantes centrais ou durante o tratamento com hormônios (NOCERINO; AMATO; IZZO, 2000).

Identificado os estudos sobre *ginseng*, a literatura científica, basea-se em estudos clínicos e laboratoriais, como os efeitos farmacológicos. Desta forma, os efeitos dos componentes do *ginseng* analisados nos estudos sobre as funções e medula adrenal contra o estresse, foram investigados in vitro, resultando em frações ricas em saponinas, e com isso, os ginsenósidos manifestam a sua função imunomoduladora, modelando a ativação e função de macrófagos em níveis de linfócitos, leucócitos e de citocinas, com o intuito de impedir uma resposta imunitária exacerbada. Porém, o estudo aponta que o tratamento com ginseng deve ser limitado a um máximo de três meses, com possibilidade de retornar após duas semanas. Além disso, a dose não deve exercer 2g de raiz por dia (1,5% de ginsenósidos) (KITTS, D. D; HU, 2000).

Segundo a OMS não há contraindicação da utilização do ginseng, mas, recomenda-se cautela durante a gravidez, devido à falta de estudos clínicos controlados em humanos, e ainda, pode interagir com antidepressivos, anticoagulantes, anti-hipertensivos e contraceptivos a base de estrógeno (SAÚDE, 2016).

No estudo descrito por Via Farma (2015), é produzido um medicamento denominado GS15-4, resultado em um extrato de *ginseng*. O processo de

extração do *ginseng*, dispôs da raiz branca que não foi descascada, pois durante o processo de descamação, há a remoção de raízes menores que carregam compostos bioativos-chave. É de se ressaltar que o *ginseng* branco apresenta menos ginsenosídeos do que o *ginseng* vermelho, que é extraído por um processo de calor de vapor elevado. Mais, ILHWA apresenta uma nova tecnologia de baixo calor para extrair o *ginseng* branco, e destaca que isso se torna eficaz, sendo capaz de aumentar o conteúdo de ginsenosídeos.

Quanto ao uso do produto, este demonstrou a capacidade em amortecer o músculo esquelético em uma resposta ao exercício de resistência, ou seja, há uma redução do cortisol e aumento da atividade antioxidante após o exercício, com a diminuição da creatina quinase em 24 horas. Desta forma, a capacidade do G15 em modificar a resposta ao estresse e integralidade do músculo esquelético foi positiva, durante análises de resistência combinados. Podendo concluir que após testes, devido ao baixo calor e ao uso de raízes, a concentração de extrato de *ginseng* branco produz mais ginsenosídeos (duas a três vezes) do que o *ginseng* vermelho (VIA FARMA, 2015).

## **O papel do Farmacêutico**

A automedicação tem prevalecido sob produtos à base de plantas, ou, quando repassados por prescrição médica, não possuem alto conhecimento sobre os efeitos. Sabe-se que mesmo um determinado medicamento apresente baixa toxicidade, a utilização inadequada pode induzir problemas à saúde. Muitas vezes, não é levado em consideração a contraindicação ou o efeito adverso de determinado produto, bem como o uso de outros medicamentos aliado (SEQUEIRA, 2013).

Infelizmente, produtos à base de plantas podem ser comercializados em locais onde não encontram presentes profissionais da saúde informados e qualificados, pois na maioria das vezes, plantas adaptógenas são comercializadas como suplemento alimentar e não como um medicamento (MENDES, 2011).

A toxicidade desses medicamentos quanto comparados a outros pode ser baixa, se comparada a tratamentos convencionais, porém, se torna um

problema a ser orientado, tendo em vista, que as plantas adaptógenas podem desencadear reações adversas, como já descrito no parágrafo anterior, ou, ainda quando relaciona-se as características do paciente, como a idade, sexo, características genéticas, dentre outros (SEQUEIRA, 2013).

Desta forma, a atuação farmacêutica passa a ser imprescindível, tendo em vista, as interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. Como ações de regras básicas, sejam estas relacionadas a doses superiores a recomendada nos rótulos, precauções a gestantes ou durante o processo de amamentação. Essa atuação deve ocorrer através de uma intervenção eficiente, como saber sobre a relação entre a estrutura, critérios de segurança, a dosagem, informações que devem estar associadas a embalagem dos produtos. Por fim, estar informado e atualizado, quanto aos critérios fundamentais que visam a circulação de produtos, garantindo a qualidade, segurança e eficácia no tratamento dos consumidores.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através de estudos apontados neste trabalho, pode-se concluir que estudos farmacológicos sob a utilização da planta adaptógena estão sendo analisados, em função de melhorar a capacidade de adaptação no organismo, resultando em benefícios ao controle do estresse. Sendo que as ações de sua utilização, relacionam-se principalmente ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Tanto as plantas adaptógenas quanto os fitoterápicos apresentam um conjunto de princípios ativos, que envolvem estudos descritos na literatura, como a extração de compostos bioativos (o tipo de solvente e o método extrator utilizado), o protocolo que será adotado e a parte da planta a ser utilizada. Isso está inteiramente relacionado ao tipo de concentração que as diferentes substâncias presentes em determinada planta apresentam, como a sua atividade farmacológica.

No entanto, segundos estudos realizados, a um tempo determinado para administração do *ginseng*. Assim, a assistência farmacêutica visa garantir a orientação aos usuários quanto ao medicamento, e dessa forma contribuir para a melhoria do tratamento. Tendo em vista, que o papel do farmacêutico não é

somente a dispensação de medicamentos e sim a orientação, tanto sobre as análises clínicas e toxicológicas, como o controle e qualidade dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

ATTELE, A. S.; WU, J. A.; YUAN, C. Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, n. 11, p. 1685-1693, 1999.

BREKHMANN, I. I.; DARDYMOV, I. V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. **Annu Rev Pharmacol**, v. 9, p. 419-430, 1969.

COELHO J., - **Fitoterápicos: uma visão geral na sociedade Portuguesa**. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, 2010. Disponível em: [http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1928/1/MONO\\_9\\_764.pdf](http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1928/1/MONO_9_764.pdf). Acesso 10/05/2019.

JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas Medicinais: Cura Segura?. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

LEE, S.; RHEE, D. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. **Journal of Ginseng Research**, v. 41, n. 4, p. 589-594, 2017.

KITTS, D. D; HU, C. Efficacy and safety of ginseng. **Public Health Nutrition**, v. 3, n. 4, p. 473-485, 2000.

MENDES, F. Tonic, fortifier and aphrodisiac: adaptogens in the Brazilian folk medicine. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n.4, p. 754-763, 2011.

NOCERINO, E.; AMATO, M.; IZZO, A. A. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. **Fitoterapia**, v. 71, n. 1, p. 51-55, 2000.

PANOSSIAN, A.; WIKMAN, G.; WAGNER, H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. **Phytomedicine, Arménia**, v. 6, n. 4, p. 287-300, 1999.

PEREIRA, A. et al. Envelhecimento, estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica. **Ciências & Cognição**, v. 1, n. 1, p. 34-53, 2004.

SAÚDE. **Ginseng contra o cansaço crônico**. 2016. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/ginseng-contra-o-cansaco-cronico/>. Acesso 20/05/2019.

SEELY, D.; SINGH, R. Adaptogenic potential of a polyherbal natural health product: report on a longitudinal clinical trial. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 4, n. 3, p. 375-380, 2007.

SIEGEL, R. K. Ginseng Abuse Syndrome—problems with the panacea. **Journal of the American Medical Association**, v. 241, n. 15, p. 1614-1615, 1979.

SEQUEIRA, E. B. **Plantas com ação adaptogénica usadas no combate ao stress: Panax ginseng e Rhodiola rósea**. Universidade de Coimbra, 2013. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/32316/1/Monografia%20Eliaana%20Sequeira.pdf>>. Acesso 18/05/2019.

VIA FARMA. **GS 15 – 4**. 2015. Disponível em: <[http://viafarmanet.com.br/wp-content/uploads/2019/01/GS15\\_4.pdf](http://viafarmanet.com.br/wp-content/uploads/2019/01/GS15_4.pdf)>. Acesso 15/05/2019.