



**Analgésicos, antipiréticos  
e anti-inflamatórios**



# INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas para melhorar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade.

Desde o isolamento da salicilina e a demonstração dos seus efeitos antipiréticos em 1829 por Leraux, um longo caminho de pesquisa vem sendo trilhado.



História: o primeiro frasco



# INTRODUÇÃO

---

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tissular ou infecção.

Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão.

Diante de um trauma tissular, o acúmulo local de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos ocasionam os sinais cardinais da inflamação.



# Inflamação

**Definição:** é uma reação de defesa do organismo frente a uma agressão. Essa agressão pode vir de agentes físicos (cortes, contusões, queimaduras), químicos (agentes irritantes, corrosivos, dentre outros) e biológicos (infecções em geral).

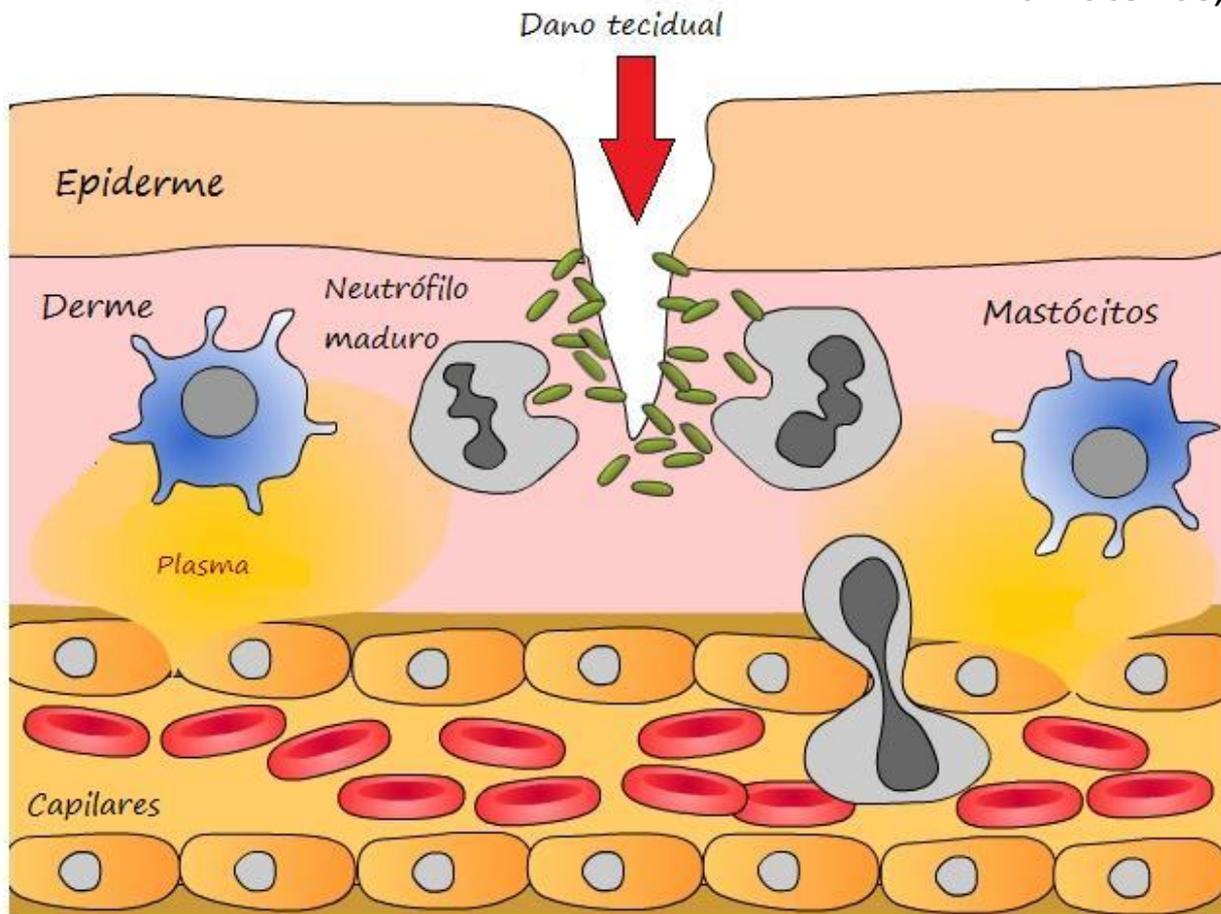


Sufixo: "ite" tendinite, faringite, artrite



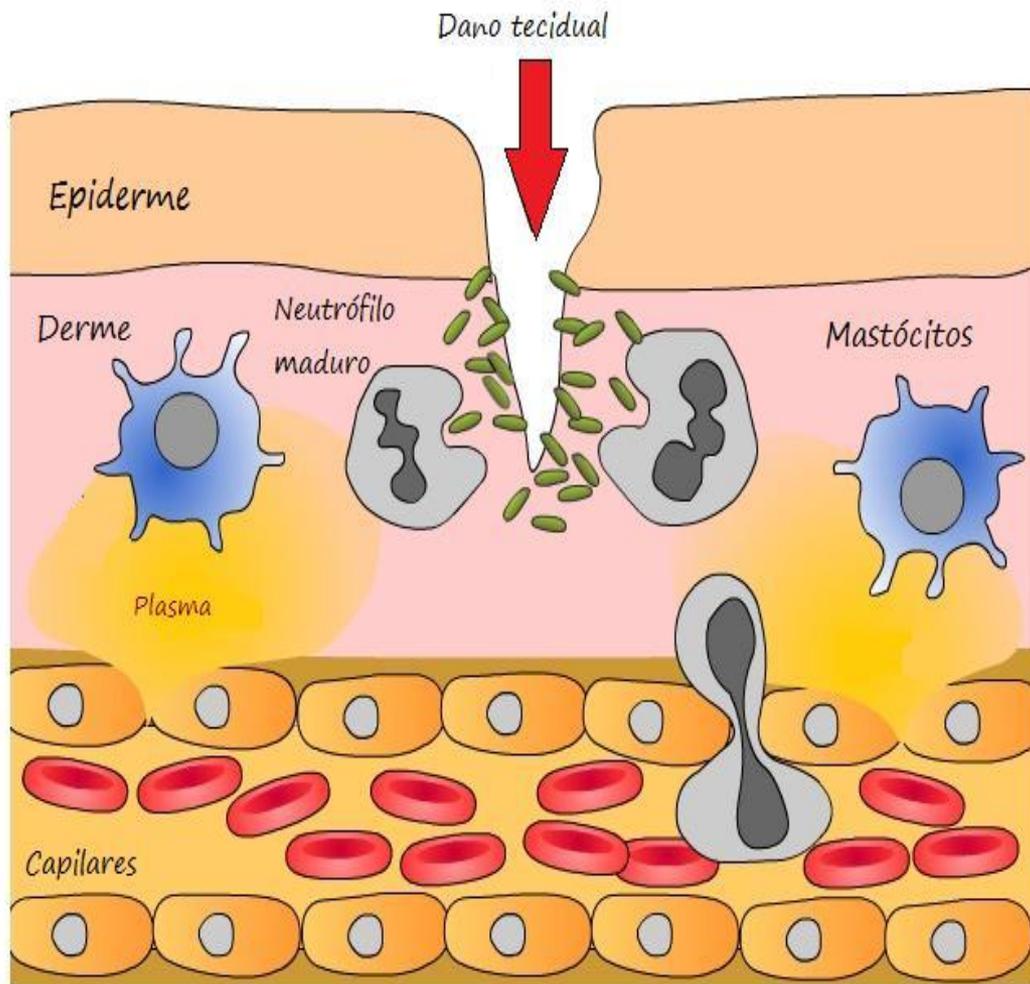
# INFLAMAÇÃO

Lesão tecidual → Mastócitos → Histaminas, serotonina...  
Quimiotaxia das células  
inflamatórias, Vasodilatação





# INFLAMAÇÃO



Macrófago (tecidual)



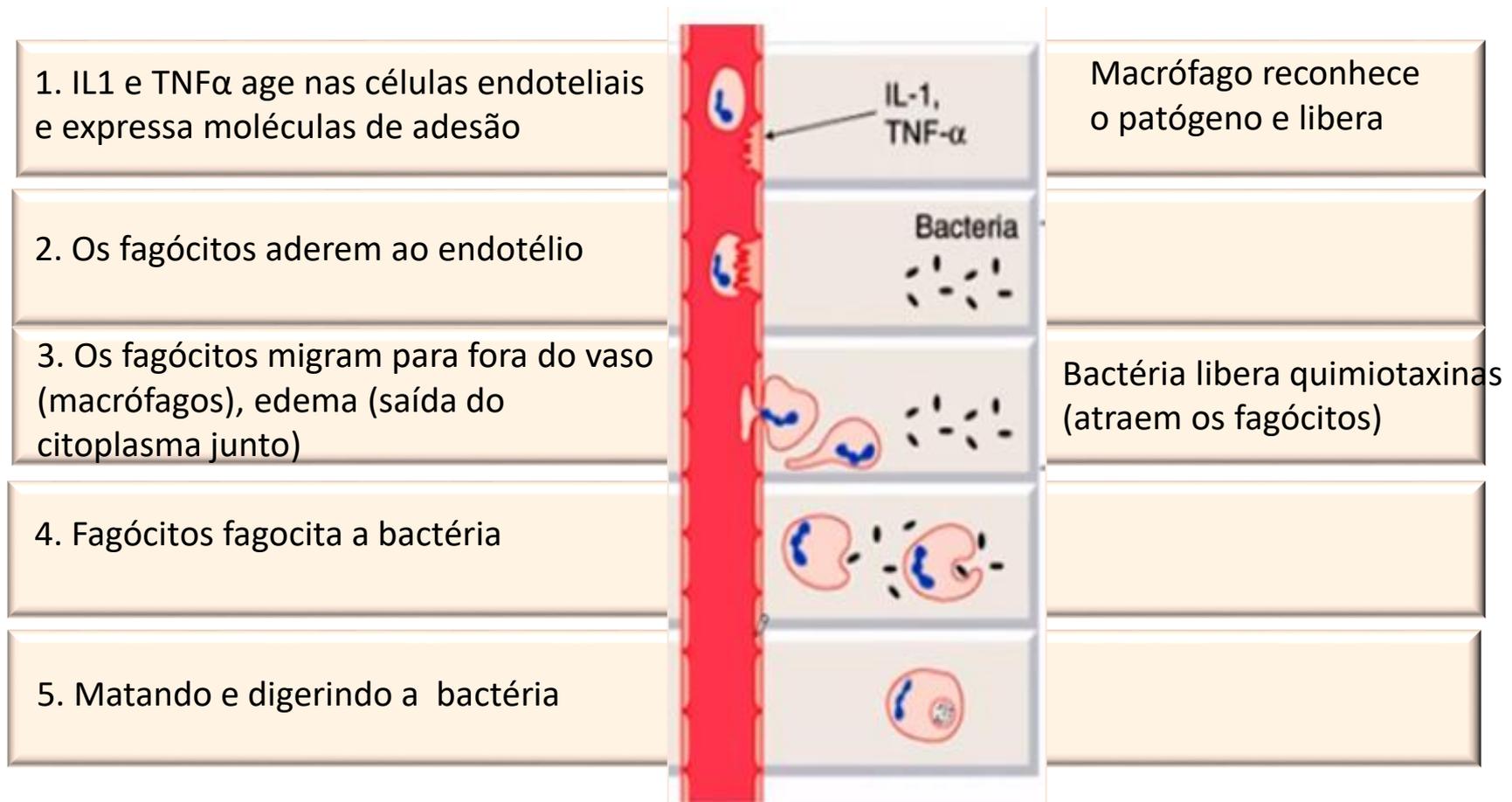
Reconhece o patógeno



IL-1 e TNF $\alpha$



# INFLAMAÇÃO

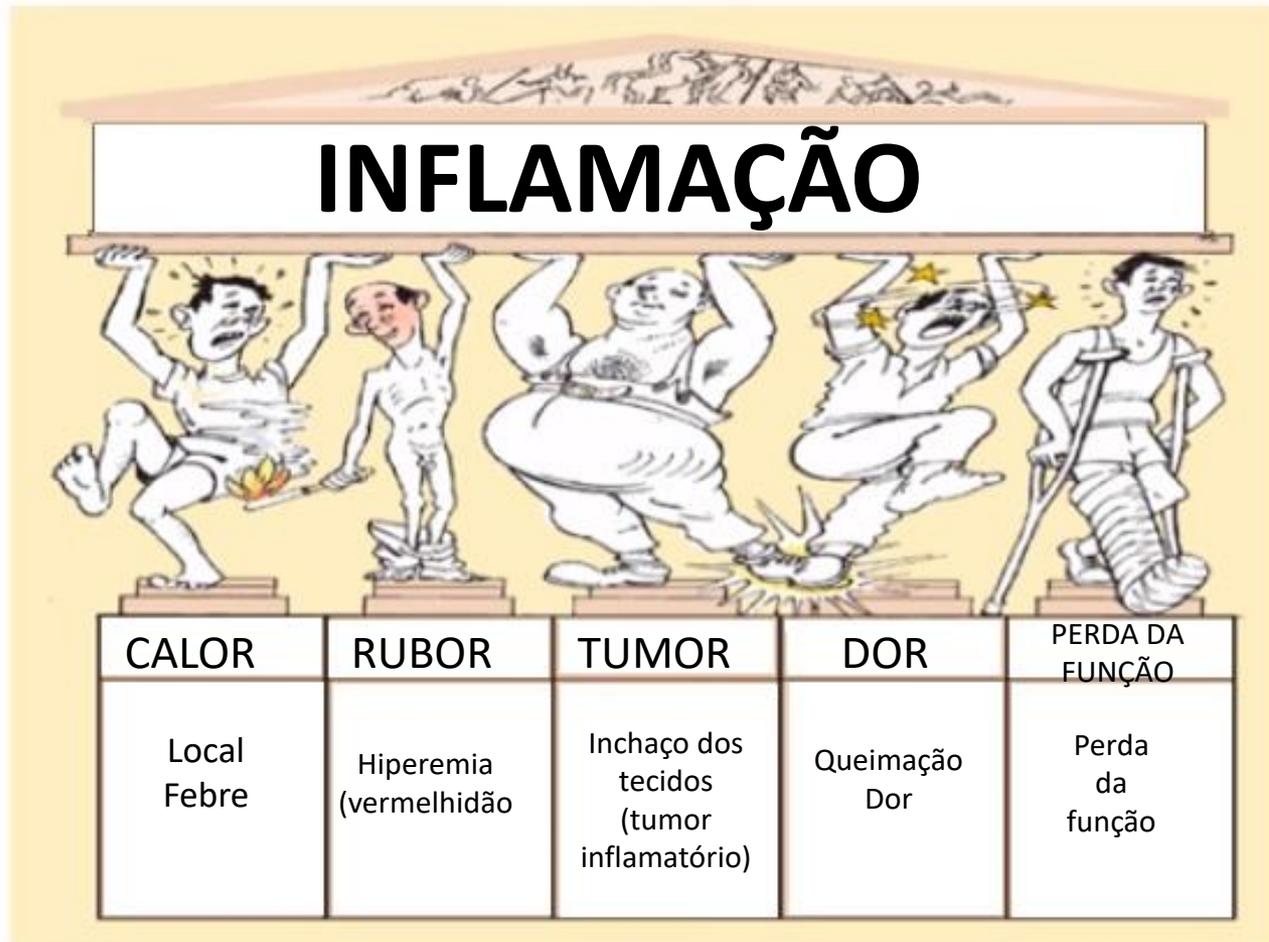




# INFLAMAÇÃO

## 5 Sinais cardinais da Inflamação

Independente do agente causador





# INFLAMAÇÃO

## 5 Sinais cardinais da Inflamação

**Calor:** é ocasionado devido ao aumento do fluxo sanguíneo e aumento do metabolismo celular

**Rubor:** aumento do fluxo sanguíneo , levando a um hiperemia (vermelhidão)

**Tumor ou edema:** devido o aumento da permeabilidade vascular , as células atravessam os vasos, mas juntamente com as células saem o plasma e este plasma nos tecidos gera o edema.



# INFLAMAÇÃO

## 5 Sinais cardinais da Inflamação

**Dor:** ocasionadas pela produção de substâncias que vão aumentar a sensibilidade das fibras nociceptivas da dor, portanto eles vão indicar qual a região está ocorrendo a lesão.

**Perda da função:** acontece devido as consequências dos outros sinais cardinais.



# INFLAMAÇÃO

---

## **Resposta Benéfica:**

Se não houvesse inflamação, os microorganismos estariam livres para penetrar nas mucosas e feridas, não existiria a cicatrização.

## **Resposta Maléfica:**

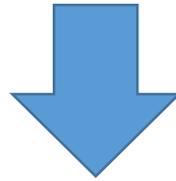
Em casos de resposta exacerbada, ou crônica, pode ocorrer um processo inflamatório que pode interferir na função do órgão, podendo acometer a perda da sua função ( 5 sinal cardinal).



# Substâncias envolvidas na Inflamação

## Autacóides

**Definição:** grego *autos* (próprio) e *akos* (remédio), ou seja substâncias produzidas pelas células para “remediar” problemas da própria célula.



- **Histamina**
- **Bradicinina**
- **Citocinas**
- **Quimicinas**
- **Eicoisánoides**



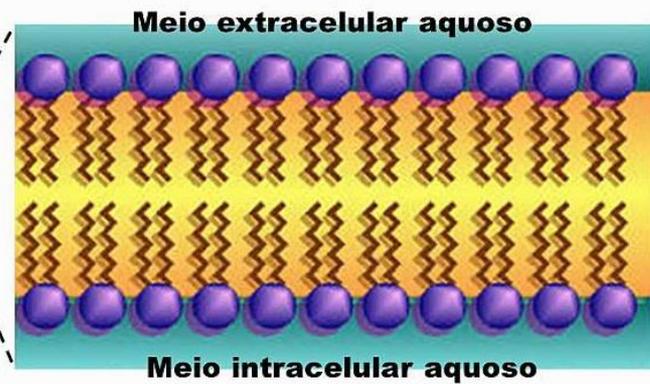
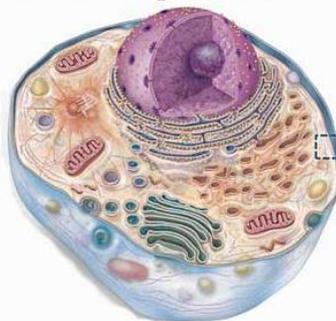
# Substâncias envolvidas na Inflamação

## Substâncias derivadas de lipídios de células lesionadas

São chamados de **EICOSANÓIDES**

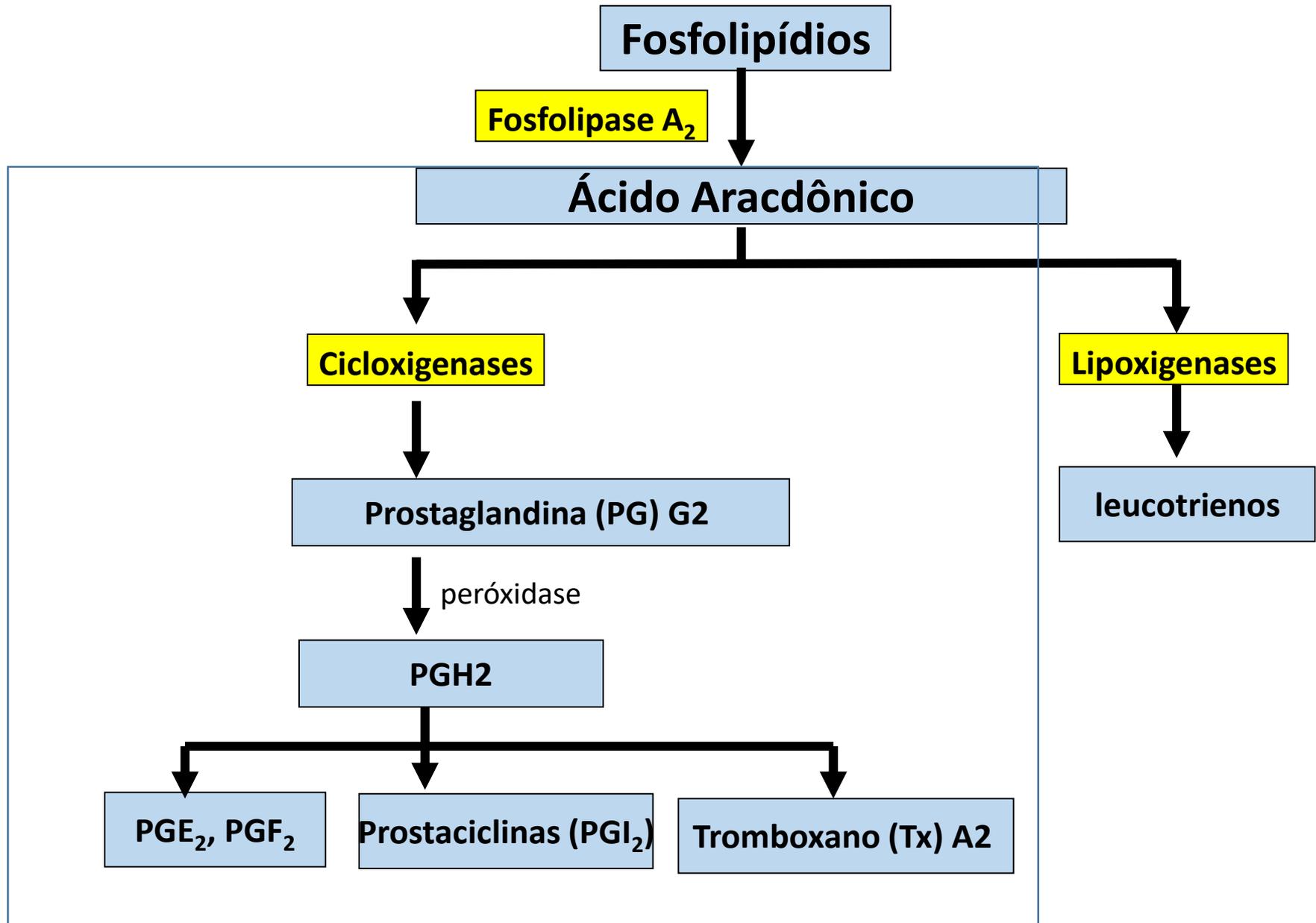
- Prostaglandinas
- Prostaciclina
- Tromboxano A<sub>2</sub>
- Leucotrienos

### ➤ Fosfolipídios





# ORIGEM DOS EICOSANÓIDES





# ORIGEM DOS EICOSANÓIDES

- O ácido araquidônico (AA) apresenta papel regulador chave na fisiologia celular. Ele é liberado a partir de **fosfolipídios de membrana** através da **enzima fosfolipase A2**, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático).
- É convertido pela enzima ciclooxygenase (COX), nos compostos intermediários PGG2 e PGH2.



# PRODUÇÃO DAS CICLOXIGENASES

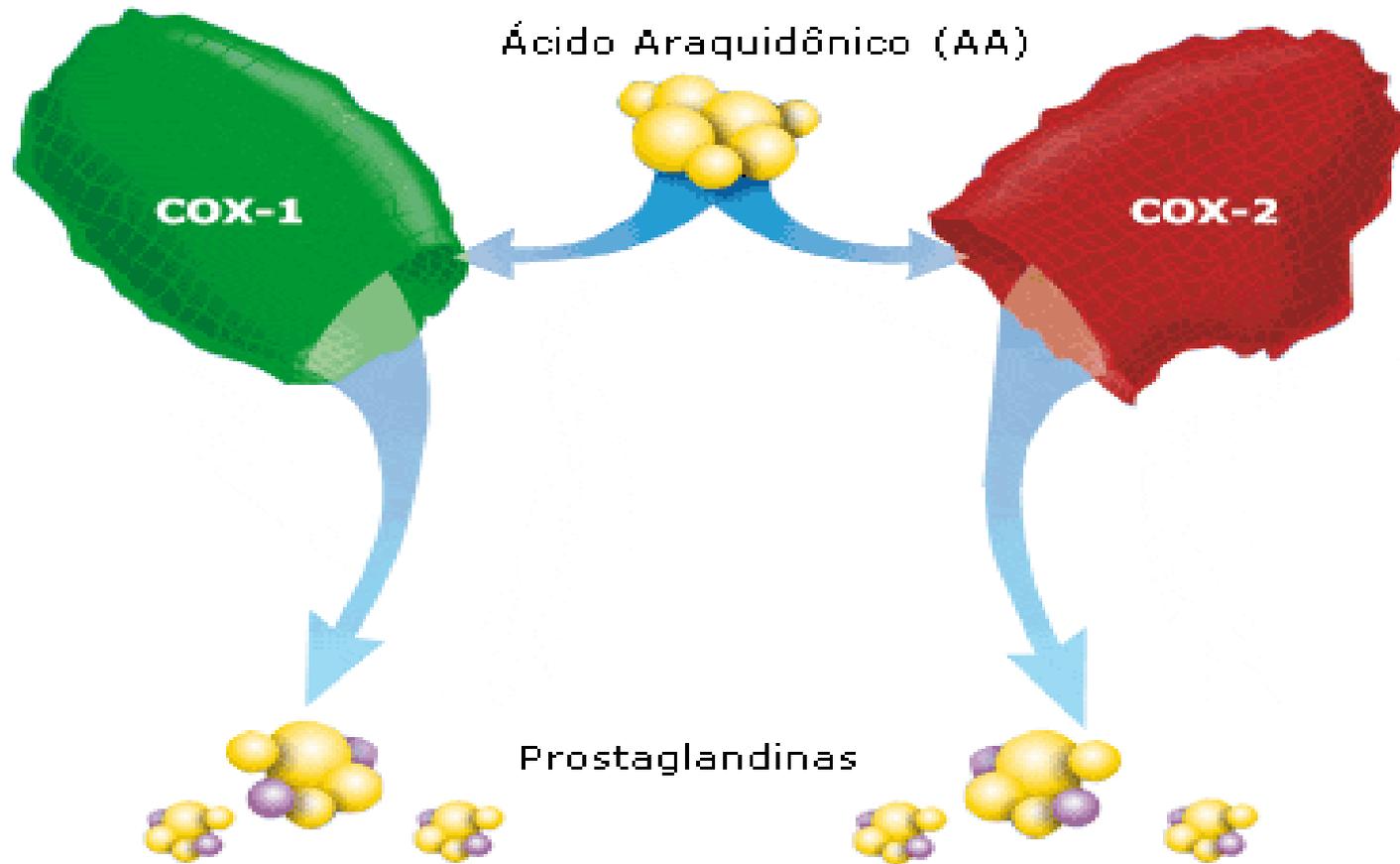
COX-1	COX-2
<i>Constitutiva</i>	<i>Induzida</i>
Estômago	Macrófago
Rim	Linfócito
Plaquetas	PMN
Útero	Endotélio
SNC	<i>Constitutiva</i>
	Rim
	SNC
<b>FISIOLÓGICA</b>	<b>INFLAMAÇÃO</b>

**Constitutivas:** enzimas constantemente produzida, **independe** de um estímulo.

**Induzida:** depende de um estímulo, envolvidas no processo inflamatório



# FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DAS COX



Efeitos Homeostásicos

- Proteção gástrica
- Homeostasia renal
- Função Plaquetária

Efeitos inflamatórios

- Inflamação
- Dor
- Febre



# FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DAS COX

## COX-1 Constitutiva

Citoproteção do TGI ( $\text{PGE}_2$ ):  $\uparrow$  secreção de muco  $\downarrow$  secreção de ácido gástrico

Agregação de plaquetas ( $\text{TxA}_2$ ) e anti-agregação ( $\text{PGI}_2$ )

Dor e inflamação ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ )

Função renal ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ )

Contração uterina ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ )

## COX-2 Induzida

Dor e inflamação ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ )

## COX-2 Constitutiva

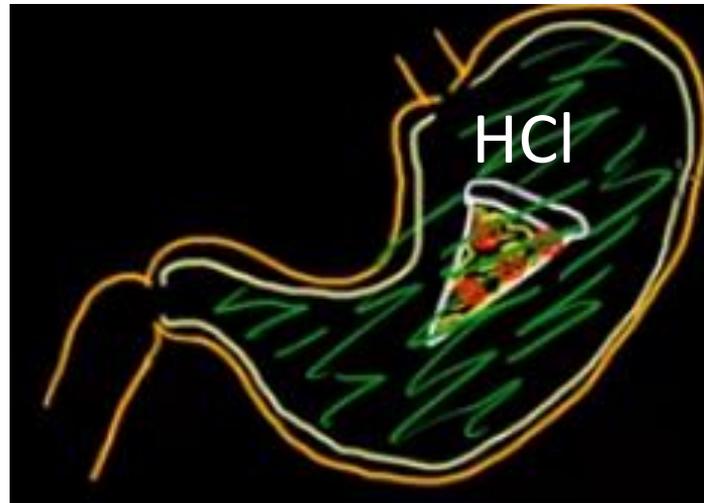
Função renal ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ )

Transmissão nervosa ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ )



# PROTEÇÃO GÁSTRICA

COX-1



Muco protetor



# FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

COX-1 e 2

**TXA2**

Indutor da coagulação

**PGI2**

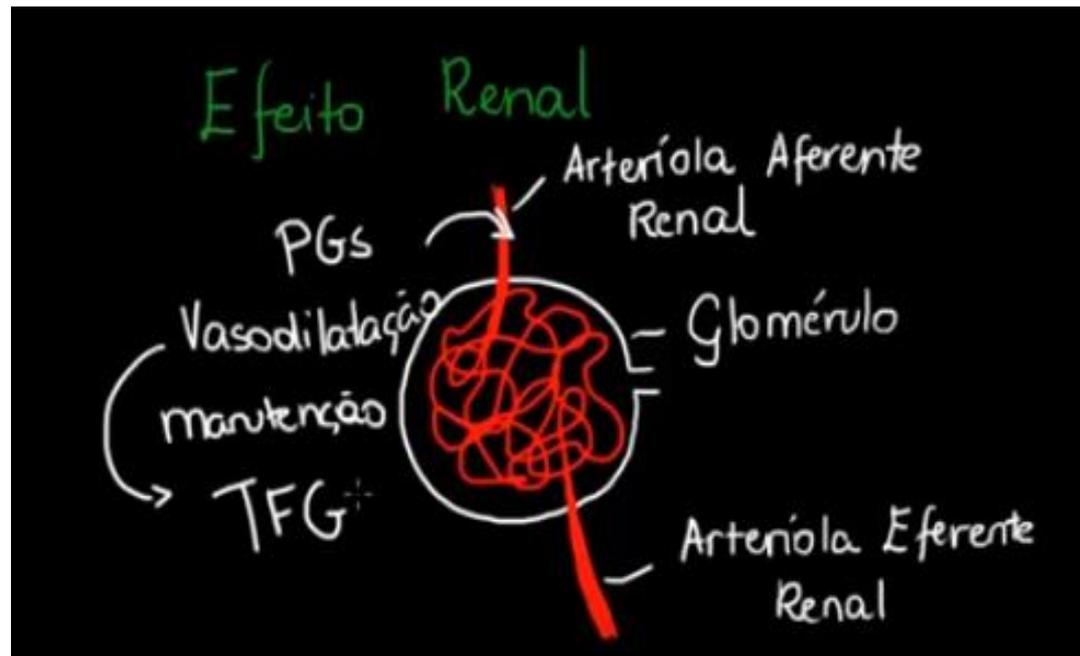
Inibidor da coagulação

Tromboxano A2: agregação plaquetária  
PGI2: anti-agregação plaquetária

# HOMEOSTASIA DA FUNÇÃO RENAL

COX-1

Pessoas com algum tipo de acometimento renal, **aumenta a produção de prostaglandinas** na artéria aferente, levando a uma vasodilatação, levando a uma manutenção da taxa de filtração glomerular, fazendo com que o rins sejam minimamente acometidos e possa funcionar o mais próximo do normal.



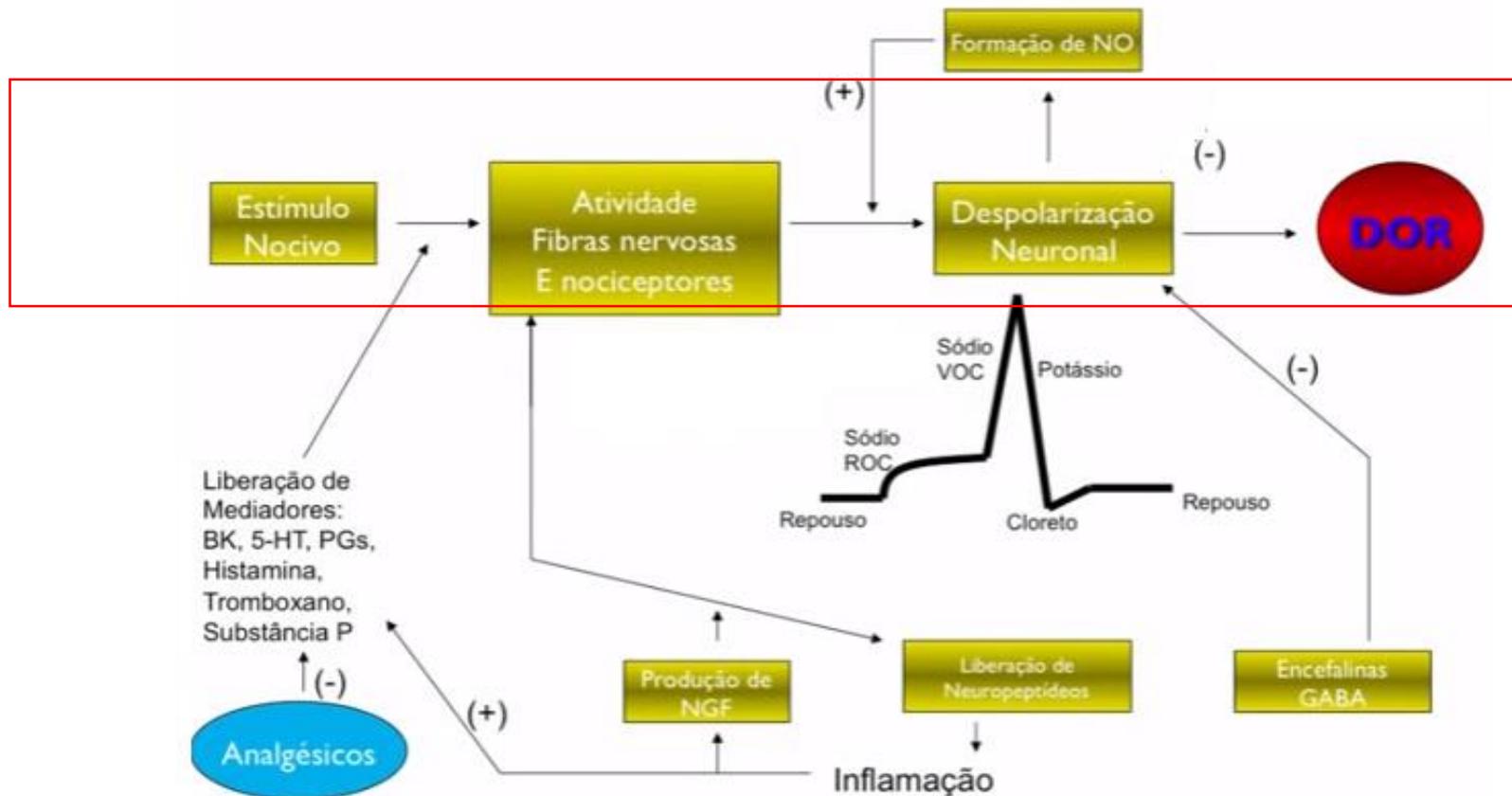


# DOR

## FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DAS COX

COX- 1 E 2

Age estimulando a produção de PGs e PGI<sub>2</sub> que são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosa das fibras nociceptoras



# FEBRE

COX- 1 E 2

Age estimulando a síntese de PGE<sub>2</sub> que agem no centro regulador hipotalâmico resultando em febre

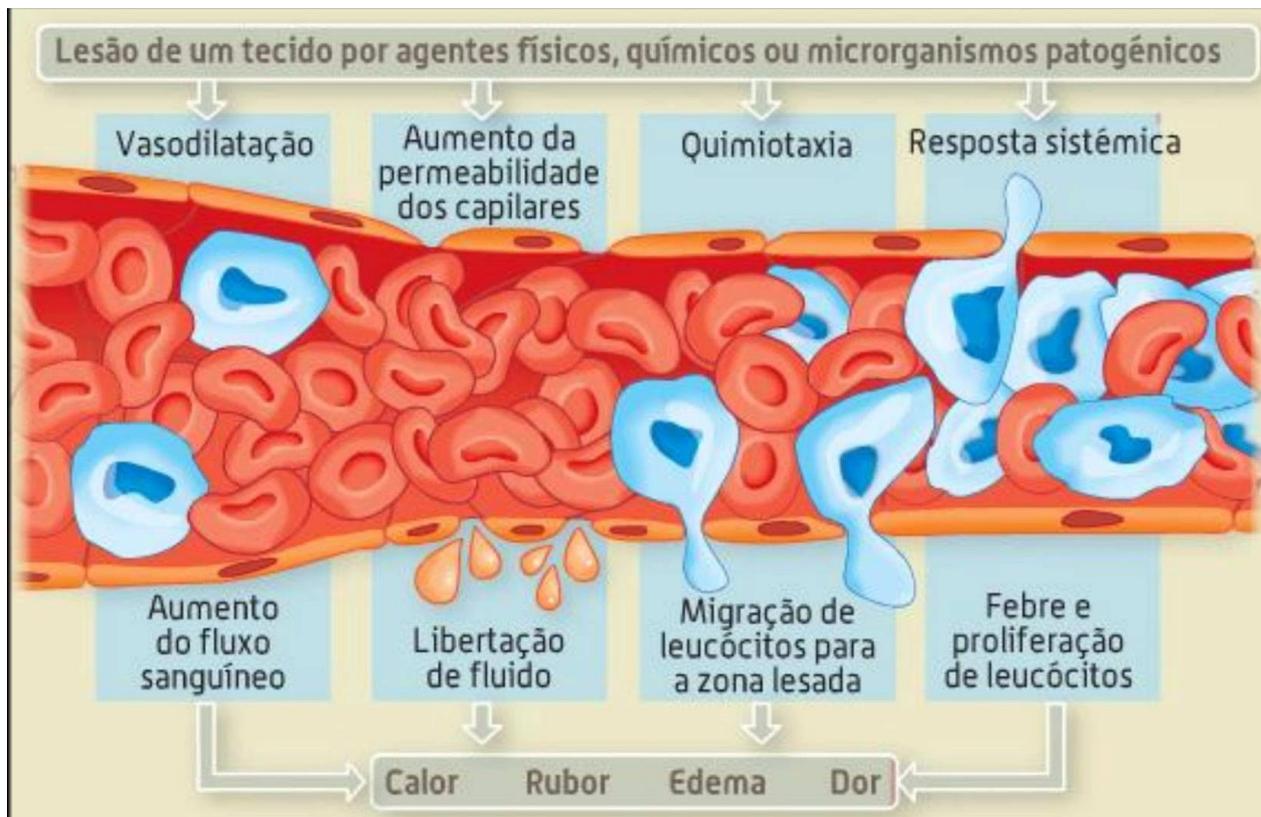




# INFLAMAÇÃO

COX-2

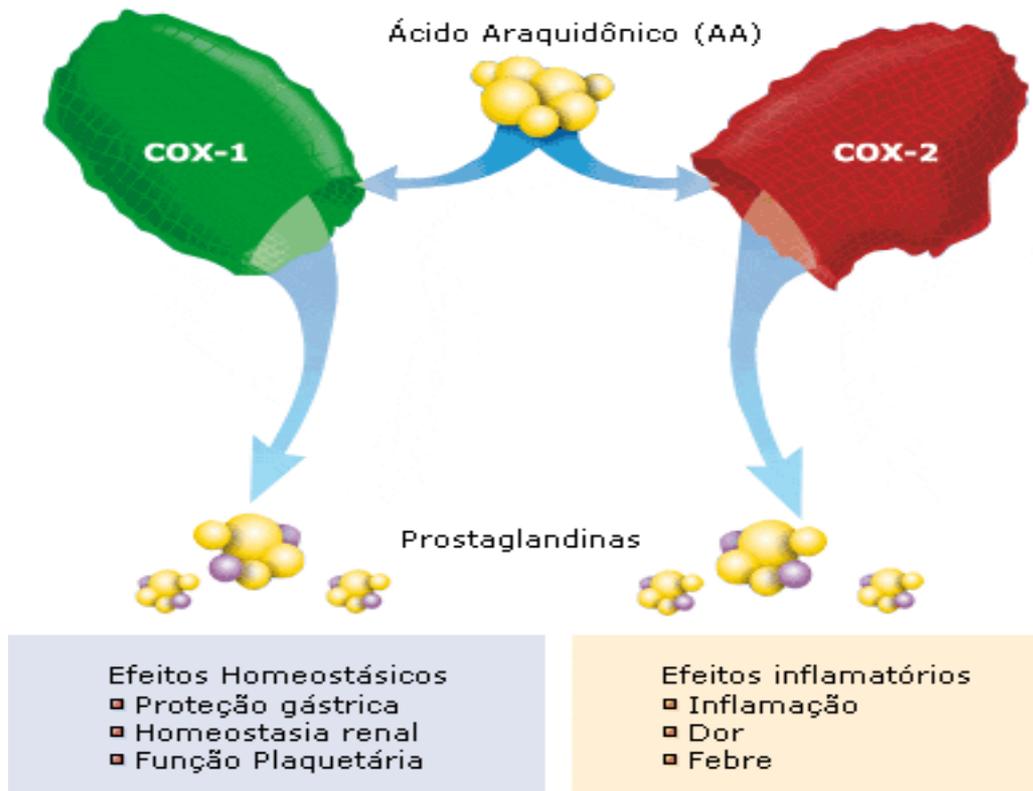
Age estimulando a produção de PGs que são responsáveis pela liberação dos mediadores do processo inflamatório.





# CICLOOXIGENASES

A COX-1, dita como constitutiva, auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal.





# CICLOOXIGENASES

A COX-2 é uma enzima indutível, geralmente indetectável na maioria dos tecidos (dentre os que a produzem está o coração o cérebro e os rins), tem sua expressão é aumentada cerca de 20 vezes nos processos inflamatórios.

Sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrólítico.



# Inflamação

**Definição:** é uma reação de defesa do organismo (protetora) frente a uma agressão...



Respostas inflamatória constitui um mecanismo de defesa, e não uma doença em si.



Respostas falhas podem provocar doenças inflamatórias – **terapia farmacológica** para abolir ou inibir a resposta inflamatória.



# ANTI-INFLAMATÓRIOS





# CLASSIFICAÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

---

Divididos em duas grandes classes:

➤ **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)**

- Amplamente utilizados
- Existem mais de 50 AINES diferentes
- Possuem efeitos indesejados
- Efeito “AAA”: **A**nti-inflamatório, **A**ntipirético e **A**nalgésico

➤ **Anti-inflamatório esteroidais (glicocorticóide) (AIES)**

# ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINEs)



# AINES

Os AINES estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica.



Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, sendo utilizados para o tratamento da: dor leve a moderada, inflamação, febre, profilaxia contra doenças cardiovasculares.



# AINES

## Para se considerado um AINES, os fármacos

### Mecanismo de ação antipirético

Age inibindo PGE2 que age no centro regulador da febre

### Mecanismo de ação analgésica

Age inibindo PGs e PGI2 que são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosas das fibras nociceptoras

### Mecanismo de ação anti-inflamatório

Age inibindo PGs que são responsáveis pela liberação dos mediadores do processo inflamatório.



# AINES (Ação antipirética)

## Mecanismo antipirética:

Age estimulando a **INIBINDO A SÍNTESE** de **PGE2** que agem no centro regulador hipotalâmico resultando em febre

Inflamação, lesão  
tecidual



Citocinas inflamatórias  
IL-1, IL-8



Aumentam a síntese de  
PGE2 no hipotálamo



Estimula o hipotálamo a  
aumentar a temperatura  
corpórea

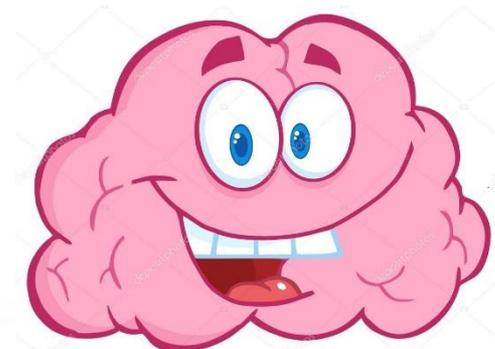
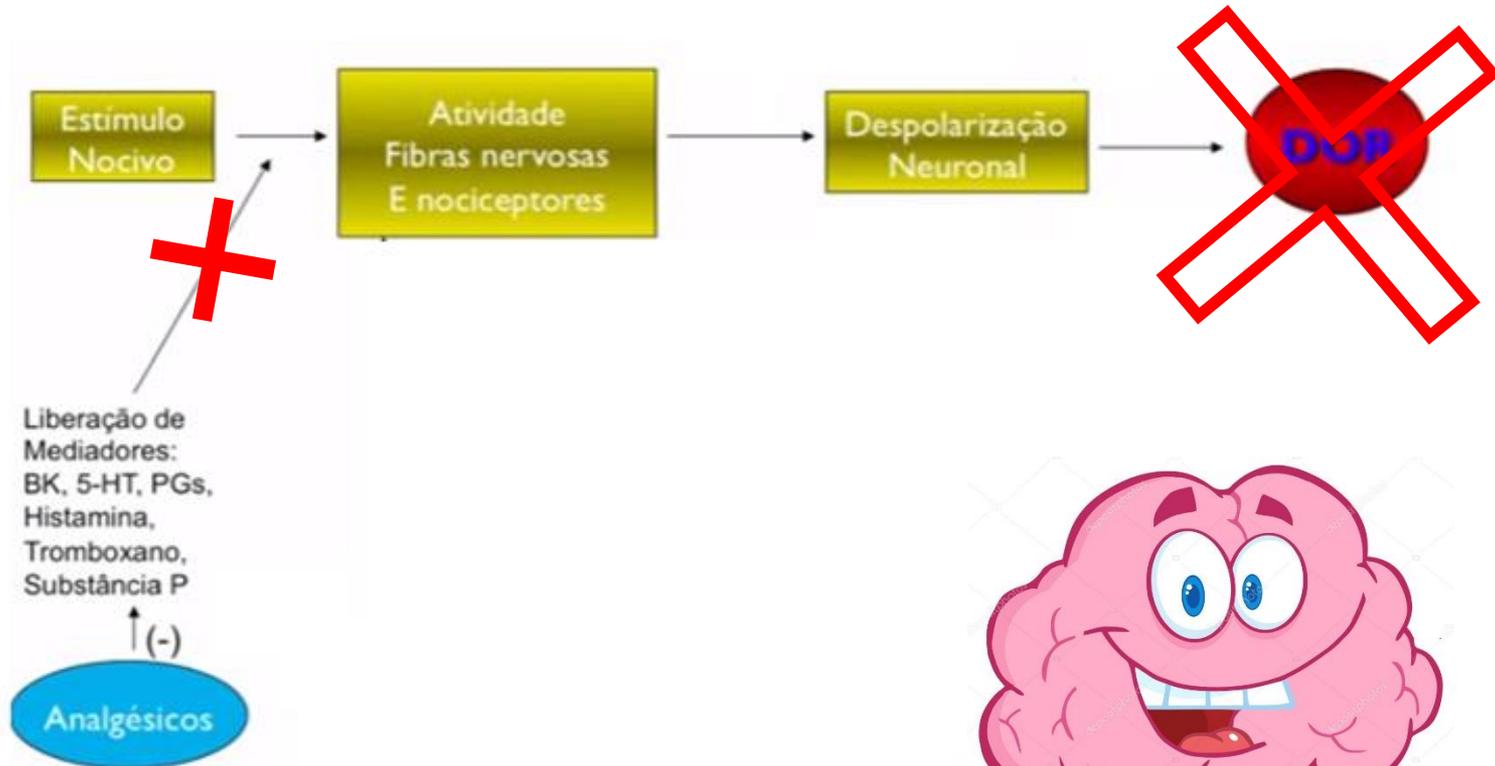




# AINES (Ação analgésica)

## Mecanismo analgésico:

Age **DIMINUINDO A PRODUÇÃO PGs** que são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosa das fibras nociceptoras

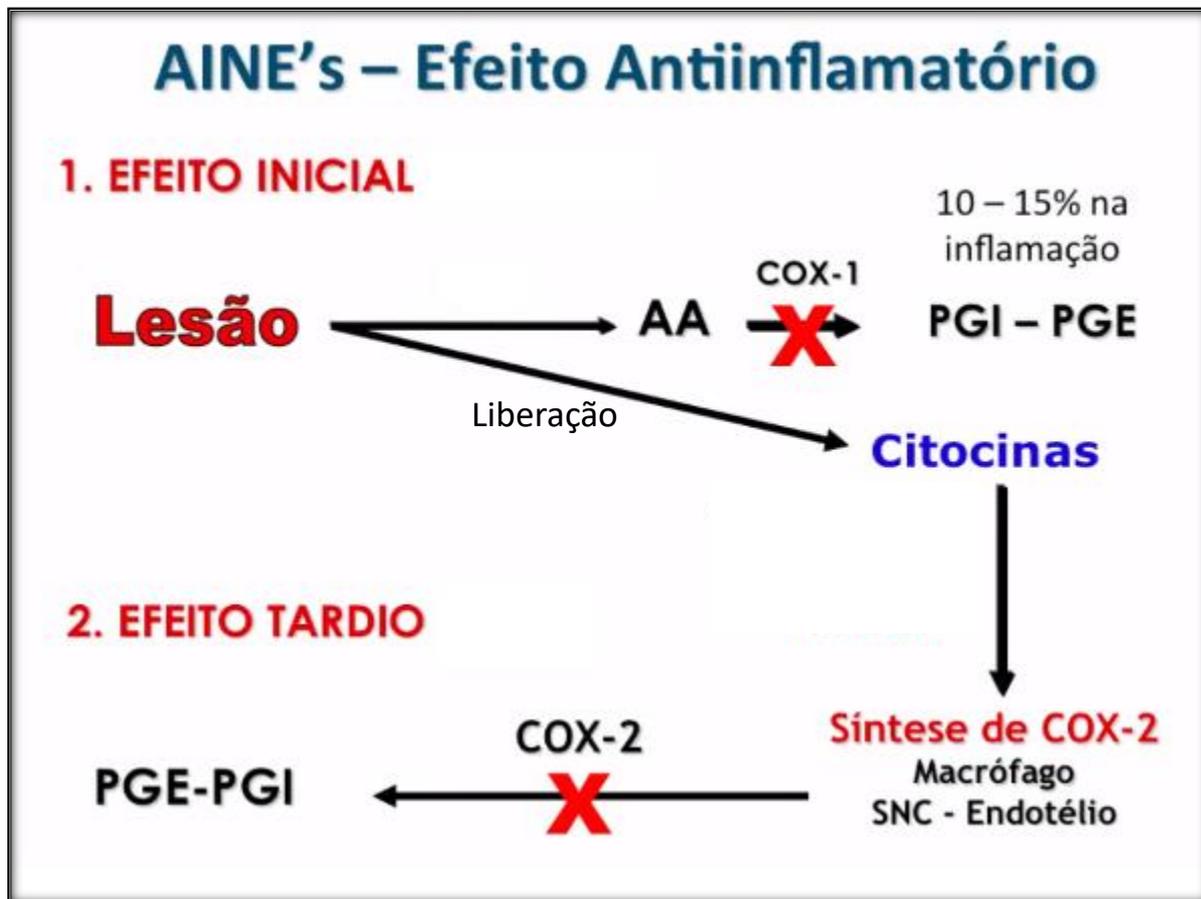




# AINES (Ação anti-inflamatória)

## Mecanismo anti-inflamatória:

- Agem INIBINDO as ciclooxigenases (Cox 1, Cox2), diminuindo a produção dos eicosanóides ( PGs, PI2, TX A2)



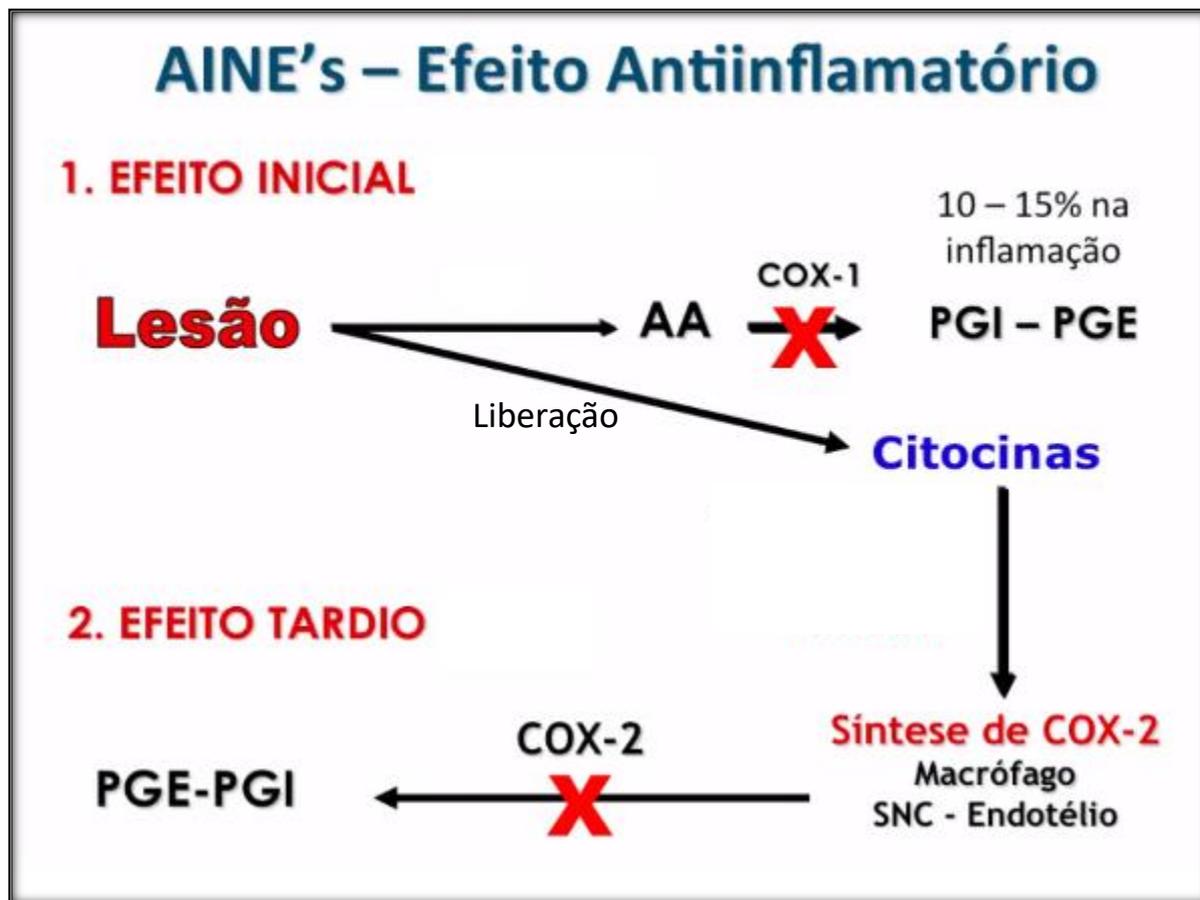
- Aines que agem mais especificamente na inibição de Cox 1, age mais no processo inicial, inibição de 10 a 15% da PGs produzidas.
- Citocinas estimulam a células do sistema imune a expressar a Cox 2 que irão produzir a PGs, PI e tromboxano ( 85 a 90%)



# AINES (Ação anti-inflamatória)

## Mecanismo anti-inflamatória:

Variam muito o potencial de ação ( seletividade)



- Os Aines que agem mais especificamente na inibição de Cox 1 , age mais no processo inicial da inflamação,
- Os Aines que agem mais em Cox 2 agem mais no processo tardio,
- Os que agem nos dois agem no processo inicial e final da inflamação



# AINES

ANTI-INFLAMATÓRIOS de 1 geração inibidores não seletivos da COX (inibe COX 1 e 2, sendo mais seletivos para COX-1)

## EFEITOS TERAPÊUTICOS

- Antiinflamatório Moderado
- Analgésico Moderado
- Antipirético
- Antitrombótico

## EFEITOS ADVERSOS

- Irritação Gástrica
- Erosão Gástrica
- Sangramento
- Lesão Renal
- Eventos CórdioVasc
- R. Anafilactóides



# AINES

ANTI-INFLAMATÓRIOS de 2 geração inibidores **MAIS** seletivos da COX 2.

## EFEITOS TERAPÊUTICOS

- Antiinflamatório Moderado
- Analgésico Moderado
- Antipirético
- Antitrombótico

## EFEITOS ADVERSOS

- Irritação Gástrica
- Erosão Gástrica
- Sangramento
- Lesão Renal
- Eventos CórdioVasc
- R. Anafilactóides

Redução de lesões gástricas



# REAÇÕES ADVERSAS DO AINES

---

A inibição de PG é responsável pelos principais efeitos indesejados dos AINES:

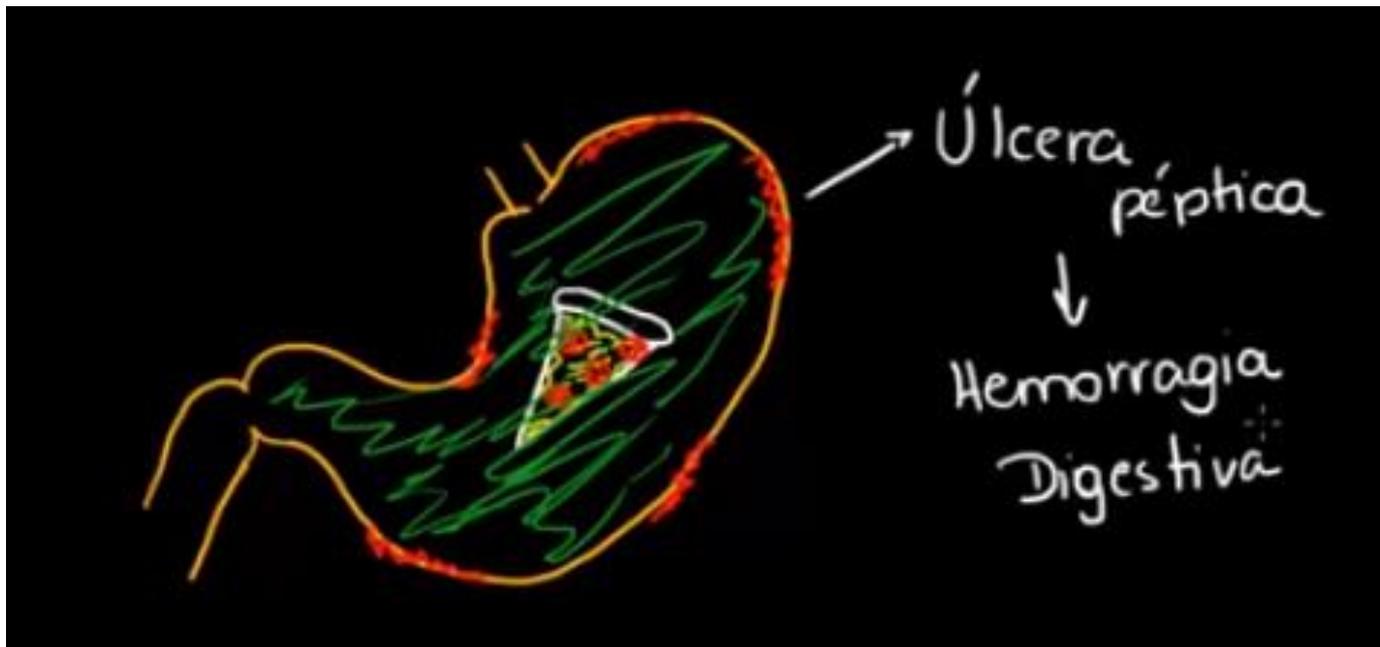
- Estômago: gastrite,
- Vasos: disfunção plaquetária,
- Rim: comprometimento renal

Cardiovascular: O efeito antitrombótico ocorre pelo bloqueio da COX-1, inibindo a produção do TX e ocasionando o predomínio da atividade de prostaciclina endotelial.

# REAÇÕES ADVERSAS DO AINES (ESTÔMAGO)

Mais seletivo para COX 1

- USO CRÔNICO DE AINES ( INIBE AS PGE2 PRODUDORA DE MUCO)
- ÚLCERAS PÉPTICAS
- INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS ( OMEPRAZOL)

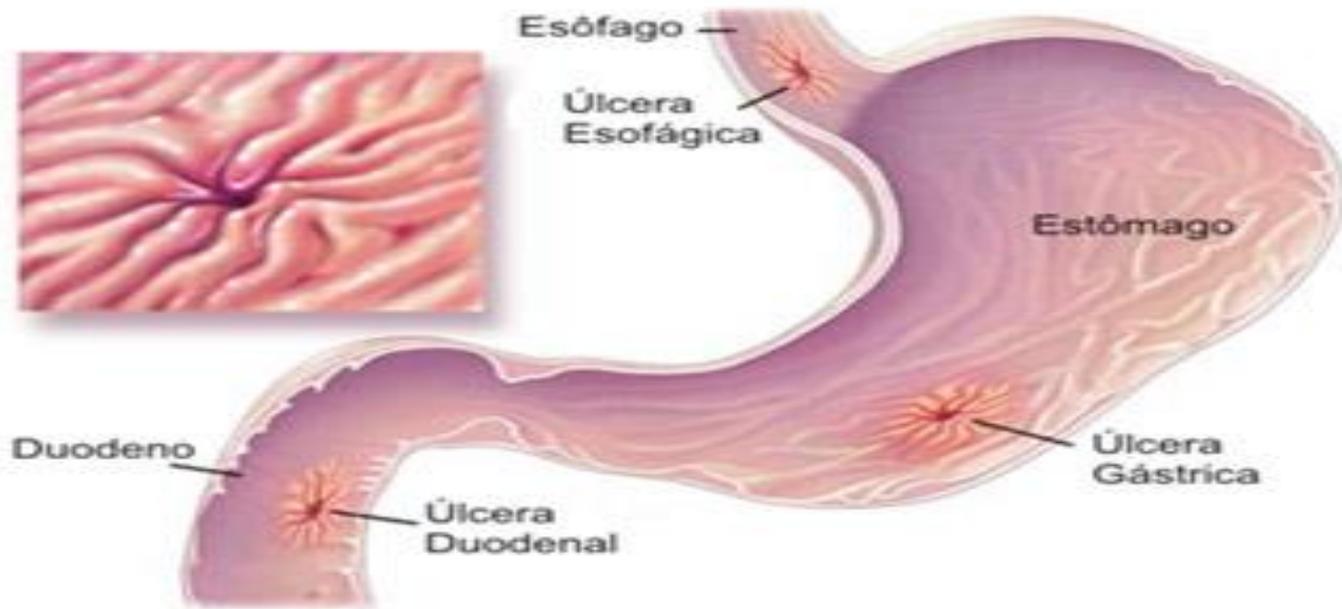
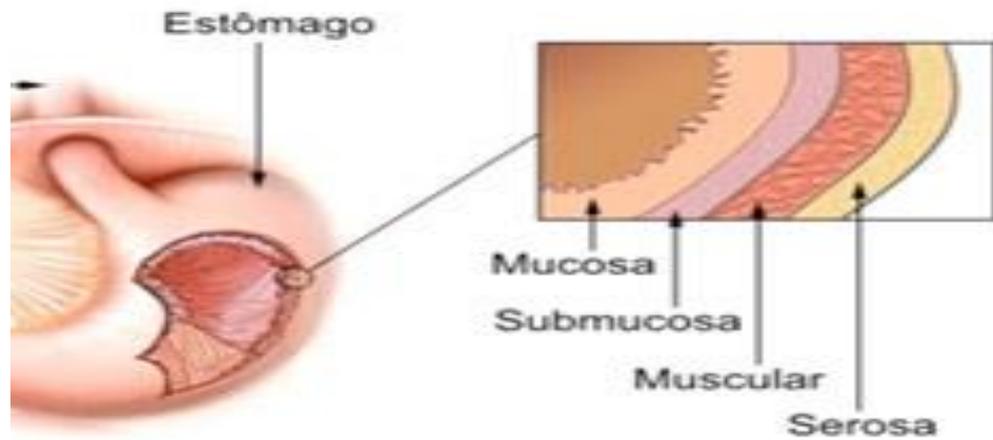




B

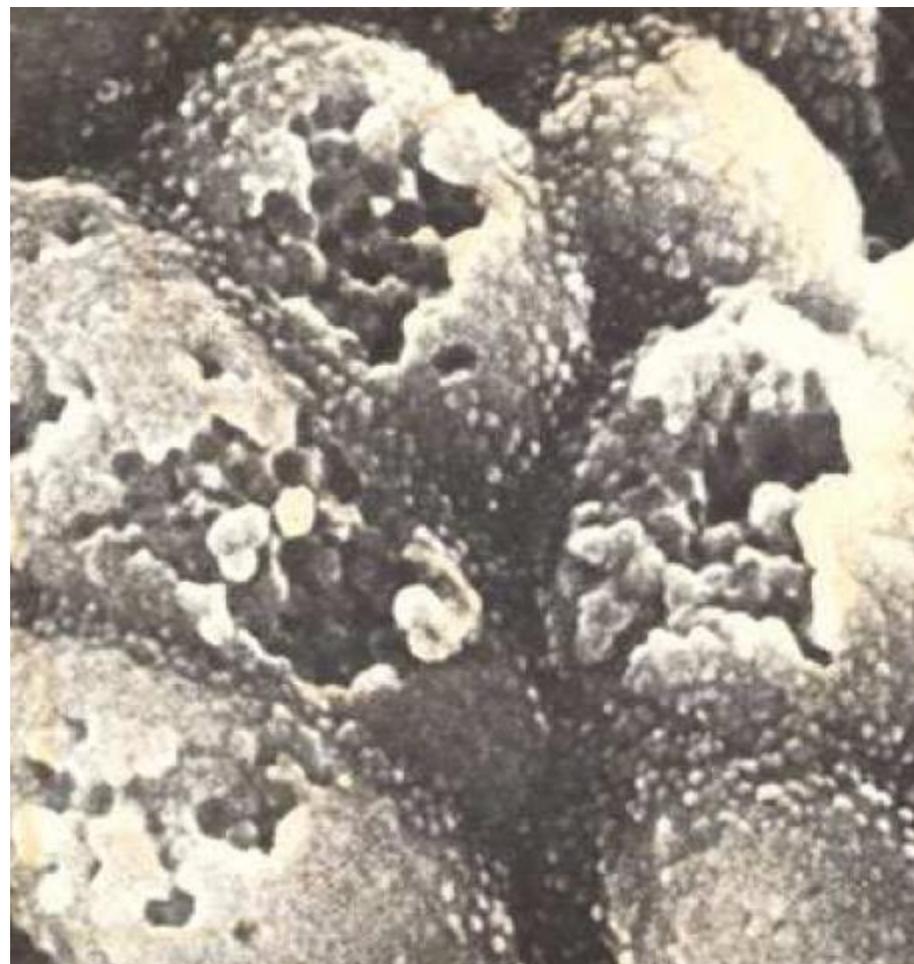
Endoscopic image

Ulcerating adenocarcinoma





Mucosa gástrica íntegra

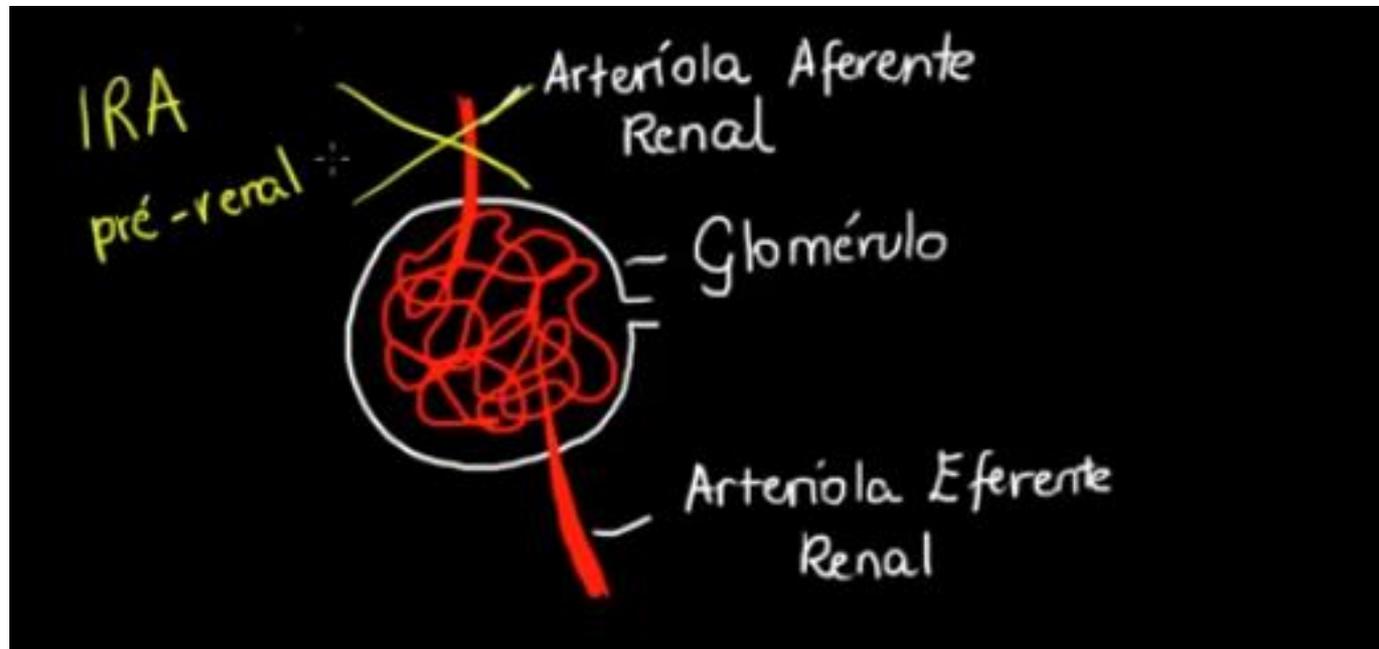


Mucosa gástrica após administração de AINEs

# REAÇÕES ADVERSAS DO AINES (RENAL)

Mais seletivo para COX 1

- PESSOAS COM FUNÇÃO RENAL COMPROMETIDA
- PRECISAM DE MANTER UM TAXA DE PROSTAGLANDINAS ALTAS PARA MANTER A FG CONSTANTE
- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA, EDEMA





# REAÇÕES ADVERSAS DO AINES (CARDIOVASCULAR)

SELETIVO para COX 2

No aparelho cardiovascular se observam altas concentrações de COX-1 em plaquetas e células endoteliais vasculares. Essa enzima é responsável pela produção de tromboxano A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>), resultando em potencial efeito pró-trombótico, promovendo o aumento na agregação e adesão plaquetária, estando ainda associada à vasoconstrição e ao remodelamento vascular.

A COX-2 resulta na formação de prostaciclina, promovendo efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação e adesão de plaquetas. Dessa maneira, esses sistemas enzimáticos mantêm um equilíbrio entre os processos hemorrágicos e a trombose.



# REAÇÕES ADVERSAS DO AINES (CARDIOVASCULAR)

SELETIVO para COX 2

Os inibidores da COX-2, reduzindo a produção de prostaciclina vascular, poderiam afetar o equilíbrio entre TX A2 e prostaciclina, levando a um aumento de eventos trombóticos e cardiovasculares.

Essas alterações da fisiologia da cascata do ácido araquidônico teoricamente explicam um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de coxibes.



# ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS USO ODONTOLÓGICO



# Classificação dos AINES

## Mais seletivos para COX1

### ➤ **Típicos**

- Derivados de ácido fenilacético
- Derivados do ácido propiônico
- Derivado do ácido acético
- Derivado do ácido mefenâmico

### ➤ **Atípicos**

- Derivados do ácido salicílico
- Derivados pirazolônicos
- Derivados do para-aminofenol

## Mais seletivo para COX2

- Derivado da sulfonilida
- Derivados oxican



# AINES TÍPICOS

## □ Mais seletivos para COX1

### ➤ Típicos

- **Derivados de ácido fenilacético:**
  - Diclofenaco Potássico ( Cataflan<sup>®</sup>)
  - Diclofenaco sódico (Voltaren<sup>®</sup>)
- **Derivados do ácido propiônico**
  - Ibuprofeno ( Advil<sup>®</sup>, Alivium<sup>®</sup>)
  - Cetoprofeno (Profenid<sup>®</sup>)
  - Naproxeno (Flanax<sup>®</sup>)
- **Derivado do ácido acético:**
  - Cetorolaco de trometamol (Toragesic<sup>®</sup>)
- **Derivados do ácido mefenâmico:**
  - Ácido mefenâmico ( Ponstan<sup>®</sup>)



# AINES TÍPICOS

## ☐ Mais seletivos para COX1

### ➤ Típicos

#### Mecanismo de ação

- **Antipirético:** Inibe Cox 1 inibindo a produção de PGE2 que age no centro regulador da febre
- **Analgésico:** Inibe Cox 1 inibindo a produção de PGs e PGI2 que são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosas das fibras nociceptoras
- **Anti-inflamatório:** Inibe Cox 1 inibindo a produção PGs que são responsáveis pela liberação dos mediadores do processo inflamatório.



# AINES TÍPICOS

## □ Mais seletivos para COX1

### ➤ Típicos

**Usos clínicos:** Anti-inflamatório Antipirético e Analgésico

**Efeitos adversos:** problemas gastrointestinais (dor de estômago, náuseas, vômitos), SNC (tontura, dor de cabeça) e problemas hepáticos)

**OBS:** muitos destes problemas estão relacionados as ações fisiológicas da COX 1, bem como o uso prolongado

A inibição de PG é responsável pelos principais efeitos indesejados dos AINES:

- Estômago: gastrite,
- Vasos: disfunção plaquetária,
- Rim: comprometimento renal

Cardiovascular: O efeito antitrombótico ocorre pelo bloqueio da COX-1, inibindo a produção do TX e ocasionando o predomínio da atividade de prostaciclina endotelial.



# Diclofenaco

## Farmacocinética

- Acentuada ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética.
- Um dos mais fortes inibidores das enzimas cicloxigenases.
- Potência maior que as outras substâncias. 1ª linha no controle da dor e da inflamação de origem endodôntica
- Efeitos adversos: gastrointestinais (vômitos) , SNC (dor de cabeça e tontura), problemas hepáticos.



# Ibuprofeno

## Farmacocinética

- O **Ibuprofeno** apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção.
- O início de ação ocorre em cerca de 15 a 30 minutos.
- A taxa de ligação protéica é alta (99%)
- A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.
- Da experiência clínica com o **Ibuprofeno**, ficou demonstrado que este fármaco é dotado de baixa incidência de reações adversas.



# Cetorolaco trometamol

---

## Farmacocinética

- O trometamol cetorolaco é rápida e completamente absorvido após administração oral.
- Nenhum metabolismo pré-sistêmico, não havendo portanto, interação com enzima de indução.
- No plasma se liga mais de 99% às proteínas, preferencialmente à albumina.
- A distribuição é rápida, mas grande parte do composto fica retido no compartimento vascular devido ao baixo volume de distribuição
- É pouco excretado no leite materno,
- A maior via de excreção é a urinária, com mais de 90% da droga inalterada, além de metabólitos. Uma pequena porcentagem da dose (10%) é excretada nas fezes.



# Classificação dos AINES

## Mais seletivos para COX1

### ➤ **Típicos**

- Derivados de ácido fenilacético
- Derivados do ácido propiônico
- Derivado do ácido acético
- Derivado do ácido mefenâmico

### ➤ **Atípicos**

- Derivados do ácido salicílico
- Derivados pirazolônicos
- Derivados do para-aminofenol

## Mais seletivo para COX2

- Derivado da sulfonanilida
- Derivados oxican



# AINES ATÍPICOS

## □ Mais seletivos para COX1

### ➤ Atípicos

- **Derivados de ácido salicílico :** - Ácido acetilsalicílico ( Aspirina<sup>®</sup>)
- **Derivados pirazolônicos:** - Paracetamol ( Tylenol<sup>®</sup>)
- **Derivados do para- aminofenol :** - Dipirona ( Novalgina<sup>®</sup>)



# AINES ATÍPICOS

Os analgésicos e antitérmicos (AA) estão entre os medicamentos mais utilizados no ocidente.

No cenário terapêutico nacional, a dipirona e o paracetamol são os mais consumidos. A dipirona é o principal analgésico da terapêutica brasileira ocupando 45% do mercado, o paracetamol 35% e o AAS em terceiro lugar, com 20%.



# AINES TÍPICOS

## ❑ Mais seletivos para COX1

### ➤ Atípicos

**Usos clínicos: Antipirético e Analgésico**

### **Mecanismo de ação**

- **Antipirético:** Inibe Cox 1 inibindo a produção de PGE2 que age no centro regulador da febre
- **Analgésico:** Inibe Cox 1 inibindo a produção de PGs e PGI2 que são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosas das fibras nociceptoras



# AINES ATÍPICOS

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (80 a 160 mg )

- Diminui a agregação plaquetária
- Previne a formação de trombos
- Podem ser usados também na prevenção da angina de peito e do infarto do miocárdio (doenças causadas por trombos interrompendo a passagem de sangue no coração)





# AINES ATÍPICOS

Reações adversas:

## Ácido acetilsalicílico

- ↑ tempo de coagulação: ação antiplaquetária
- Processo cirúrgico, podem aumentar o tempo de sangramento
- Úlceras e gastrites
- Síndrome de Reye (rara): em crianças com quadro de virose deve-se evitar o uso de AAS devido ao surgimento da síndrome (edema cerebral, hipertensão craniana, insuficiência hepática, vômitos, coma, ↑ mortalidade)





# AINES ATÍPICOS

Reações adversas:

## Dipirona



Além da possibilidade de reação alérgica, que é comum a todos os outros analgésicos e anti-inflamatórios do mercado, o efeito colateral mais relatado costuma ser:

A **queda da pressão arterial**, principalmente nos pacientes desidratados ou com problemas cardíacos descompensados.

**Agranulocitose:** é uma situação na qual há uma queda abrupta no número dos granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos), que são algumas formas de glóbulos brancos, células do nosso sistema imunológico responsáveis pelo combate a germes invasores. A agranulocitose induzida pela dipirona, apesar de temporária e reversível, é um quadro potencialmente fatal, pois pode deixar o **paciente completamente indefeso contra infecções. PROIBIÇÃO.**



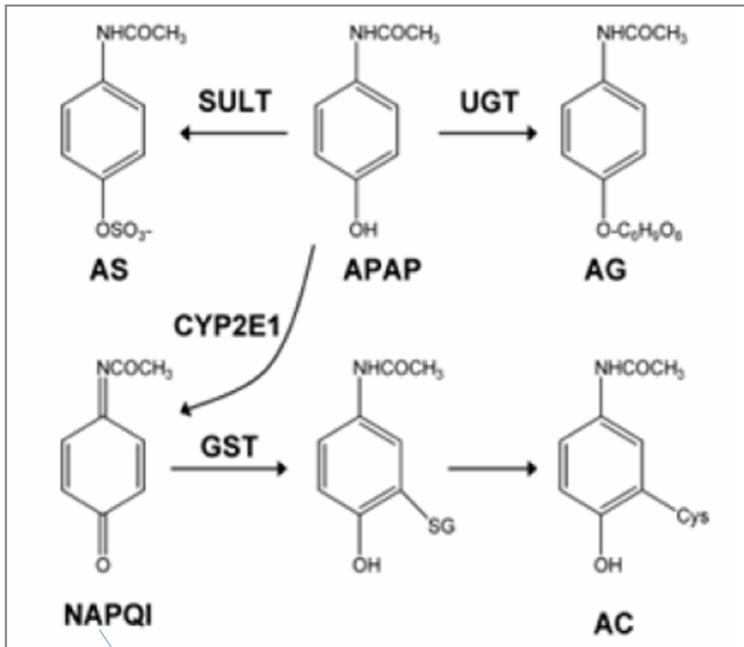
# AINES ATÍPICOS

Reações adversas:

## Paracetamol



Metabolismo do paracetamol



Acúmulo



N-acetil-p-benzoquinonaimina (metabólito tóxico)

Acúmulo de metabólito tóxico, gerando hepatotoxicidade



Via oxidativa (CYP450) no fígado

Cirrose e  
→ insuficiência hepática



# Classificação dos AINES

## ☐ Mais seletivos para COX1

### ➤ Típicos

- Derivados de ácido fenilacético
- Derivados do ácido propiônico
- Derivado do ácido acético
- Derivado do ácido mefenâmico

### ➤ Atípicos

- Derivados do ácido salicílico
- Derivados pirazolônicos
- Derivados do para-aminofenol

## ☐ Mais seletivo para COX2

- Derivado da sulfonamida
- Derivados oxican



# AINES MAIS SELETIVOS PARA COX2

## □ MAIS SELETIVOS PARA COX 2

- **Derivado da sulfonanilida** - Nimesulida ( Nisulid®)
- **Derivados oxican:** - Meloxicam ( Movatec®)



# AINES MAIS SELETIVOS PARA COX2

## □ MAIS SELETIVOS PARA COX 2

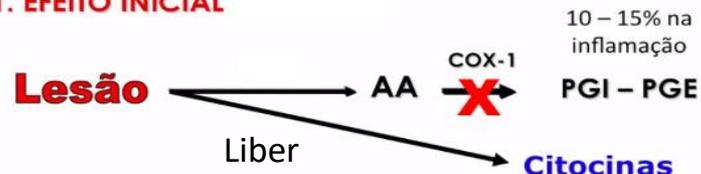
- Têm **maior** seletividade pela **COX 2**
- Menor efeito de irritação gástrica (indicados para pacientes com úlceras e gastrites)

Usos:

- **Anti-inflamatórios**
- Analgésicos
- Antipiréticos

### AINE's – Efeito Antiinflamatório

#### 1. EFEITO INICIAL



#### 2. EFEITO TARDIO



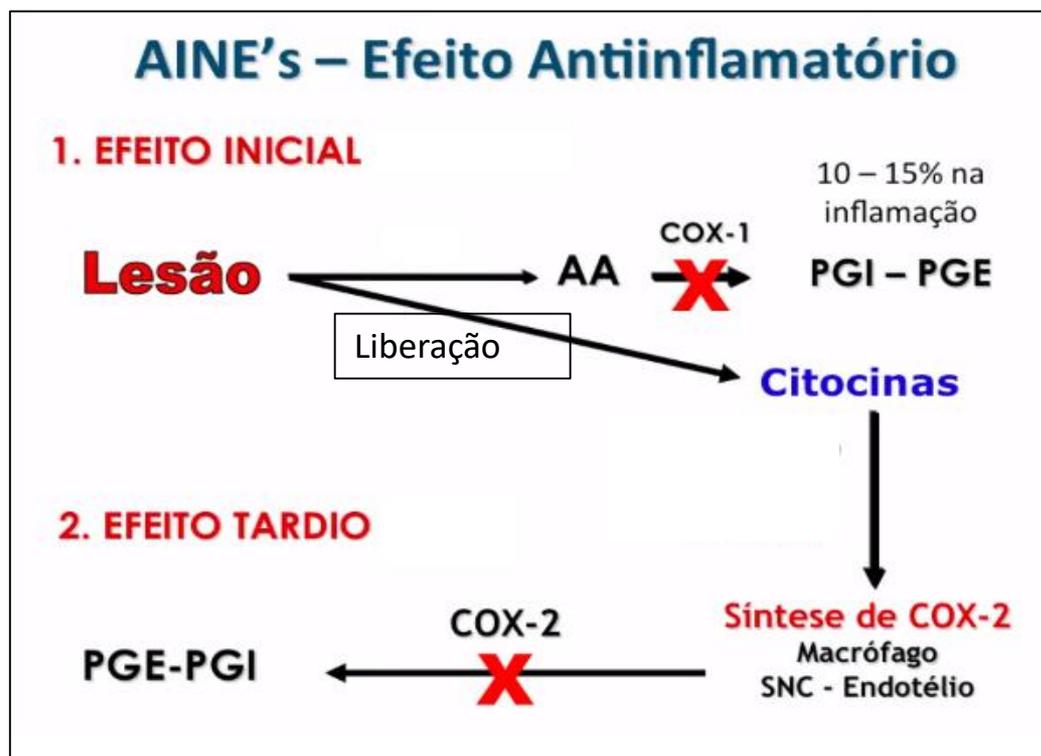


# AINES MAIS SELETIVOS PARA COX2

## ❑ MAIS SELETIVOS PARA COX 2

Mecanismo de ação **anti-inflamatório**

Inibe **Cox 2** inibindo a produção PGs que são responsáveis pela liberação dos mediadores do processo inflamatório.





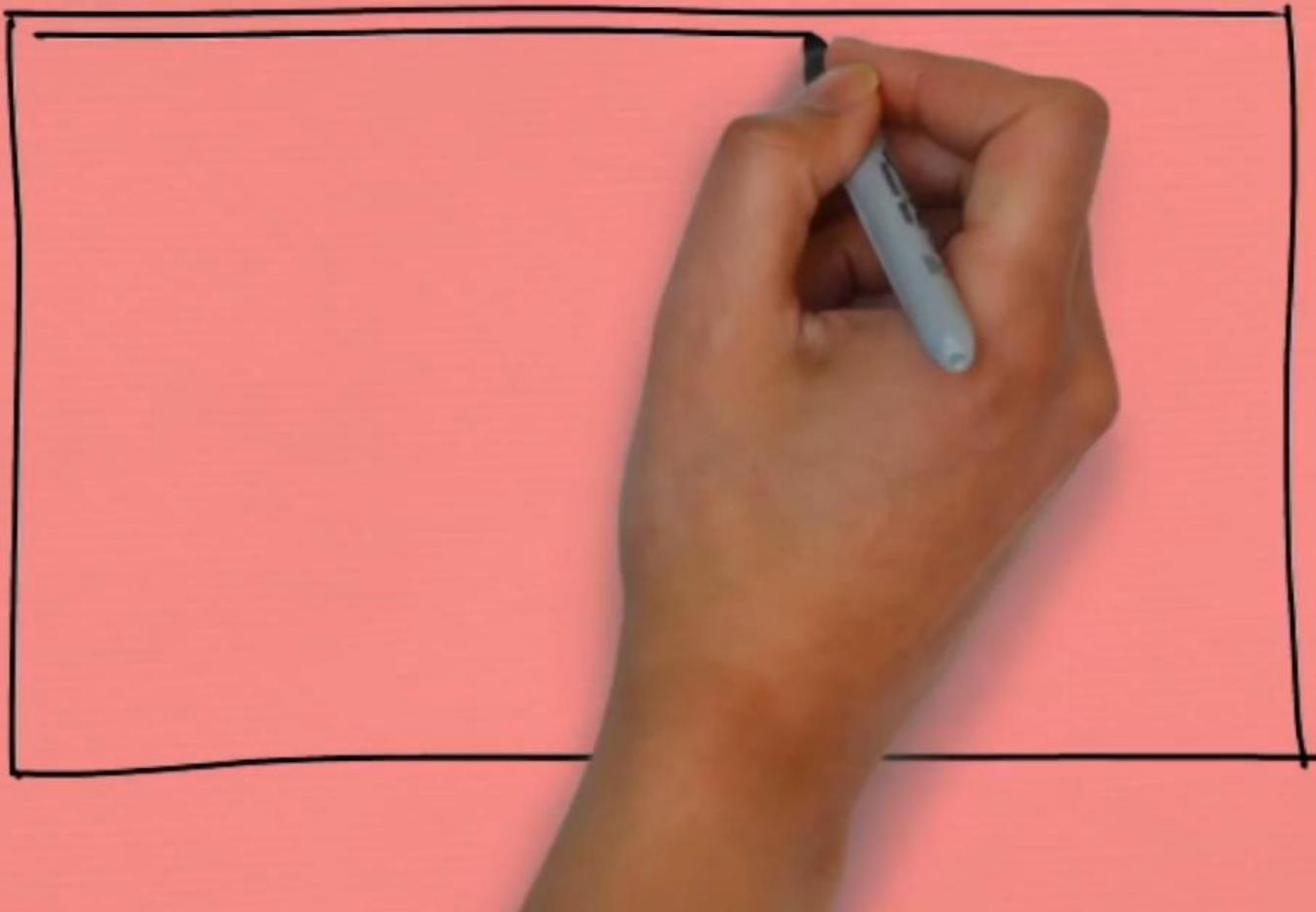
# NIMESULIDA

- Têm **maior** seletividade pela **COX 2**
- Menor efeito de irritação gástrica (indicados para pacientes com úlceras e gastrites)

Usos:

- **Anti-inflamatórios**
- Analgésicos
- Antipiréticos





Disponível em:  
[www.youtube.com/watch?v=0Flw1BPQxc0&ab\\_channel=FarmáciaFácil](http://www.youtube.com/watch?v=0Flw1BPQxc0&ab_channel=FarmáciaFácil)