U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Morais Gonçalves

M

2024-2025

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Morais Gonçalves

Hôpital de la Timone
20 de janeiro a 20 de abril 2025

Farmácia Porto
12 de maio a 12 de agosto

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.ª Charlotte Berard, Dr. Florian Correard e Dr. Nicolas Coste

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.ª Adriana Osório

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de outubro de 2025

Mariana Morais Gonçalves

Resumo

A unidade curricular **Estágio** constitui a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, necessária para a obtenção do grau de mestre. Com a duração total de 6 meses, o estágio foi realizado em dois contextos distintos: **Farmácia Hospitalar** e **Farmácia Comunitária**, com igual duração em cada componente.

O presente relatório reflete a experiência adquirida em ambas as áreas, incluindo o desenvolvimento de dois temas de relevância científica no âmbito da prática farmacêutica. O estágio decorreu ao abrigo do programa ERASMUS+ no *Hôpital de la Timone* localizado em Marseille, França, entre 20 de janeiro e 20 de abril, e posteriormente na Farmácia Porto, no Porto, entre 20 de maio e 20 de agosto.

Em contexto hospitalar, foi realizada a revisão da medicação em doentes oncológicos idosos, com o objetivo de identificar potenciais interações medicamentosas. Desenvolveu-se ainda a preparação magistral de uma suspensão oral de talidomida para o uso pediátrico, bem como a prestação de aconselhamento farmacêutico em oncologia, centrado na interação farmacêutico-paciente.

Na Farmácia Comunitária, as atividades incluíram o regime de dispensa em proximidade, a identificação de uma interação farmacológica entre levodopa e sulfato ferroso, e a avaliação de critérios farmacêuticos na escolha de repelentes de insetos (DEET, icaridina e citriodiol).

Por fim, o relatório apresenta dois temas desenvolvidos com maior profundidade no contexto destes seis meses. O primeiro, em contexto hospitalar: aborda a "Utilização de cobimetinib numa criança diagnosticada com Histiocitose de células de Langerhans"; o segundo, em contexto comunitário: analisa a "Utilização de somatropina no tratamento de défice da hormona de crescimento em idade pediátrica".

Agradecimentos

Chegou finalmente o tão esperado momento. É com um tremendo orgulho que fecho este capítulo que tanto me enriqueceu nos últimos cinco anos. Entrar na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto não fazia parte dos meus planos, mas o destino insistiu em torná-los reais. E assim foi: um passo pequeno de cada vez, uma aula laboratorial atrás da outra, o gosto foi crescendo e, hoje, sinto-me imensamente grata por ter dado uma chance ao acaso. Sem ele, não me teria tornado a pessoa que sou hoje, nem conhecido as pessoas incríveis que sei que levarei para o resto da minha vida.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família - mãe, pai, Louis e, ao meu Paquinho - porque sem eles nada disto seria possível. Obrigada por me acompanharem em todas as ideias loucas que proponho e por me fazerem acreditar que tudo o que imagino é possível, basta confiar nas minhas capacidades. São o meu maior apoio, o motivo da pessoa que sou hoje e prometo que, daqui para a frente, farei de tudo para vos deixar orgulhosos.

À l´Hôpital de la Timone, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l´opportunité qui m´a été proportionné. Vivre une expérience professionnelle dans cet environnement a toujours été un objectif que j´avais en entrant à l´université, et pouvoir le réaliser a largement dépassé mês attentes. À toute l´équipe et à toutes les personnes que j´ai rencontrées sur mon chemin, en particulier Charlotte, Florian et Jérémie, j´adresse mês remerciements les plus courtoises et sincères. C´est grâce à vous que j´ai compris le véritable rôle du pharmacien hospitalier et, qui sait, peut-être que nos chemins se croiseront à nouveau dans l´avenir.

À Farmácia Porto, e em especial à Sílvia, à Bruna, Susana, Diana, Mónica, Sara, Vanessa, Bia, Bibi, Leonardo, Afonso e a muitos outros que agora não consigo mencionar, o meu mais sincero obrigada por toda a paciência, pelos ensinamentos, pelos momentos felizes e, acima de tudo, pela confiança que depositaram em mim. Sem vocês não seria a mesma coisa e, espero no futuro voltar a estar do vosso lado, desta vez como colegas.

Ao professor Paulo Lobão, pela orientação dada estes últimos 6 meses de trajetória na universidade, os meus mais sinceros agradecimentos.

À minha cutuca, minha parceira de aventuras e, acima de tudo, minha confidente no meio do turbilhão de emoções que é a faculdade: Obrigada. A faculdade já valeu a pena porque me deu a oportunidade de te conhecer e espero que daqui para a frente venham os melhores anos das nossas vidas, pois acredito que a nossa vida começa agora.

À minha Bia, minha querida amiga: estávamos tão perto e fomos conhecer-nos por mero acaso numa cidade desconhecida para ambas. Uma amizade tão genuína - só tenho que agradecer às estrelas por te terem metido no meu percurso. Daqui para a frente, vai ser só para cima. Obrigada por seres tu, icónica como sempre.

À minha Maria e à minha Moutinho, amizades lindas que sei que levarei para a vida. Que o futuro traga muitos mais momentos memoráveis e, que venha agora a próxima fase. À minha madrinha, Márcia, apareceste no momento certo. Obrigada por toda a paciência e carinho que me transmites; sem ti, não faria sentido.

Ao meu Luís, obrigada por caminhares lado a lado comigo, por todo o apoio dado nesta fase de incerteza; mesmo sendo complicada, soubeste puxar-me para cima e, fazer-me acreditar que o melhor ainda está por vir.

À minha maltinha de Braga, obrigada. Sem vocês esta caminhada não faria sentido; foi graças a vocês que superei momentos mais complicados da vida universitária. Pelo passado, pelo presente e pelo futuro, obrigada por sempre terem estado lá para mim. E, porque o curso não se faz sozinho, o meu mais honesto obrigada a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho. Sem vocês, a adaptação a uma cidade nova não teria sido a mesma. Porto é e será para sempre uma fonte linda de memórias, mas é nas pessoas que posso dizer que sentirei casa.

Por último, o meu profundo agradecimento à minha estrelinha no céu, que sei que apesar de não estar aqui para me ver completar a fase que iniciei com ela, estaria orgulhosa da pessoa em que me tornei. Minha cleozinha, minha companheira, é por ti que prometo ser melhor e, acima de tudo feliz. Termino a agradecer-me a mim própria, por nunca ter desistido, por toda a resiliência e por ter trilhado cada passo deste percurso com dedicação e coragem. Cada desafio superado contribuiu para a pessoa e profissional que sou hoje, e **acredito que o melhor ainda está por vir!**

Índice Geral

Índice de Figuras ix

Índice de Tabelas ix

Índice de Anexos x

Lista de abreviaturas xi

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECTION A – Hospital Pharmacy **1**

1-Contextualization of the Curricular Internship **1**

2-Timeline and its explanation **2**

3- Developed Activities **4**

Activity 1: Medication Review in older cancer patients: Identifying Potential Drug Interactions 4

Activity 2: Magistral preparation of a thalidomide oral suspension for paediatric use 6

Activity 3: Pharmaceutical consultation in oncology: pharmacist – patient interaction 8

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária **11**

1-Contextualização do estágio curricular **11**

2-Cronograma e sua explicação **12**

3-Atividades desenvolvidas **14**

Atividade 1: Regime de dispensa em proximidade 14

Atividade 2: Identificação de uma interação farmacológica entre levodopa e sulfato ferroso 16

Atividade 3: Critérios farmacêuticos na escolha de repelentes de insetos: DEET, Icaridina e Citriodiol 18

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 20

Theme 1: Use of Cobimetinib in a child with Langerhans Cell Histiocytosis **20**

1. Introduction **20**

2. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) **20**

2.1. Cellular origin and pathogenic basis 21

2.2. Epidemiology 23
2.3. Clinical manifestations 24
2.4. Diagnosis and biomarkers 24
2.5. Treatment for Langerhans Cell Histiocytosis 25
3. Cobimetinib targeted therapy for Langerhans Cell Histiocytosis 26
3.1. Therapeutic indication of cobimetinib 26
3.2. Mechanism of action of cobimetinib 26
3.3. Cobimetinib treatment regimen 26
3.4. Paediatric formulation: Preparation of cobimetinib capsules 27
3.5. Monitoring considerations in cobimetinib therapy 27
3.6. Adverse effects in cobimetinib therapy 28
3.7. Cobimetinib: Practical guidance for patients 29
3.8. Cobimetinib: Market authorization and access requirements 29
4. Conclusion 30

Tema 2: Utilização de somatropina no tratamento de défice de hormona de crescimento em idade pediátrica 31
1. Introdução 31
2. Hormona de Crescimento (GH) 31
2.1. Mecanismos regulatórios da hormona de crescimento 32
2.2. Via de sinalização associada à hormona de crescimento 33
2.3. Efeito fisiológicos da GH e do IGF-I 34
2.4. Patologias associadas à hormona de crescimento 35
3. Terapêutica com a hormona de crescimento 35
3.1. Indicação terapêutica 36
3.2. Forma farmacêutica e via de administração 37
3.3. Benefícios e riscos associados a esta terapêutica 37
4. Conclusão 38

Conclusão global 39

Bibliografia 40

Índice de Figuras

Figure 1. ERK/MAPK pathway.....22

Figura 2. Mecanismo de regulação de secreção da hormona de crescimento. 32

Figura 3. Via de sinalização JAK2/STAT5. 33

Índice de Tabelas

Table 1. Timeline of activities conducted during the hospital pharmacy internship. 2

Table 2. Cronograma de atividades desenvolvidas em farmácia comunitária..... 12

Table 3. Comparison of typical Langerhans cells and histiocytes from LCH..... 21

Table 4. Frequency of organ involvement. 24

Table 5. Therapeutic approaches in Langerhans Cell Histiocytosis..... 25

Table 6. Common adverse effects of cobimetinib and recommended management strategies..... 28

Tabela 7. Indicações terapêuticas para o tratamento com somatropina. 36

Tabela 8. Exemplos de benefícios e riscos associados ao tratamento com somatropina. 37

Índice de Anexos

Annex 1. Preparation sheet for the thalidomide oral suspension, completed in the hospital pharmacy. 47

Anexo 2. Lista das formações assistidas na Farmácia Porto. 48

Annex 3. Schematic overview of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), illustrating the origin from hematopoietic precursors, clonal expansion, and systemic dissemination of mutated cells. 49

Annex 4. Detailed preparation sheet for cobimetinib capsules, completed in the hospital pharmacy. 50

Lista de abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico
BHE – Barreira hematoencefálica
CNNHC – Comissão Nacional para Normalização da Hormona de Crescimento
CNS – Central Nervous System
DDC – DOPA Descarboxylase
DEET – N,N-Diethyl-meta-toluamide
EGF – Epidermal Growth Factor
EMA – European Medicines Agency
ERK – Extracellular Signal-Regulated Kinase
FDA – Food and Drug Administration
FEFO – First Expired, First Out
GH – Growth Hormone
GHR – Growth Hormone Receptor
GHRH – Growth Hormone – Releasing Hormone
GDP – Guanosine Diphosphate
GTP – Guanosine Triphosphate
HSE – Health and Safety Executive
IGF-I – Insuline-like Growth Factor I
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IV – Intravenous
JAK – Janus Kinase
LCH – Langerhans Cell Histiocytosis
MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK – MAPK/ERK Kinase
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
OAMS – Oral Anticancer Medication
RGPD – Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados
RhGH – Recombinant Human Growth Hormone
SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS – Serviço Nacional de Saúde
STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription
SUCH – Serviço de Utilização Comum dos Hospitais
TNF – Tumour Necrosis Factor

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy

1-Contextualization of the Curricular Internship

The internship was carried out at the Timone hospital, located in the 5th arrondissement of Marseille, between January and April 2025. In France, hospitals are organized into regional groups called *Groupements Hospitaliers de Territoire* (GHT). The Timone Hospital is part of the Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (APHM), one of France´s largest university hospital networks. It is situated in the Provence region and also includes Nord, Conception, and Sud hospitals.

Timone Hospital has 1,047 adult and 274 paediatric beds, representing 40% of APHM's total capacity (1). The Pharmacy Division includes the *Pharmacie à Usage Intérieur* (PUI), present in each of the four APHM sites, and the Sterilization Department.

Within the PUI, the Timone Pharmacy is divided into several sectors: Clinical Trials, Medical Devices, Prosthetics, the Preparatory Sector, Oncopharmacy, Radiopharmacy (not located within the hospital), the Medication Sector, Emergency and Risk Management, the Supply Chain Sector and Clinical Pharmacy.

It includes 17 pharmacists working across multiple areas, all with the common goal of ensuring patient´s health. In addition to the pharmacists, PUI team also includes pharmacy externs and interns, the pharmacy technicians and administrative assistants.

During my internship, I had the opportunity to focus primarily on two of these sectors: the Supply Chain Sector and Clinical Pharmacy.

To guide my learning, I had the chance to be mentored by the pharmacist responsible for the Supply Chain Sector, Dr. Nicolas Coste, and two pharmacists responsible for the Clinical Pharmacy, Dr. Charlotte Berard and Dr. Florian Correard.

2-Timeline and its explanation

During my internship in France, I aimed to gain a comprehensive understanding of hospital pharmacy by observing and participating in a variety of activities. These activities are summarized in **Table 1**, together with the corresponding timeline.

Table 1. Timeline of activities conducted during the hospital pharmacy internship.

Developed activities	January	February	March	April
Medication Reconciliation	X	X	X	X
Supply Chain (serialization sector)	X	X		
Magistral Preparations		X	X	
Sterile Preparations		X		
Emergency Department		X		
Narcotics			X	
Medical Devices		X		
Prosthetics Service		X		
Oncopharmacy			X	
Sterilization Department				X
Employee training	Every Friday			

As previously mentioned, my training focused on two main areas: the *Supply Chain Sector* and the *Clinical Pharmacy*.

In the **Supply Chain Sector**, I learned about the processes involved in receiving, storing, and distributing medications across hospital departments. The sector also monitors stock levels and ensures timely restocking. My main task in this division involved verifying that the quantities of products received matched the hospital´s payments and organizing the corresponding documentation according to the pharmaceutical company.

In **Clinical Pharmacy**, I participated in patient-related activities such as reviewing treatments and identifying potential drug interactions with their current medications. The goal was to ensure that each treatment was safe and appropriate for the patient. Activity 1 and 3 illustrate two of the main processes performed by the pharmacists at APHM.

I also visited other sectors, such as the **Magistral Preparations** Unit, where the medications are prepared according to the required dosage and formulation, and the **Sterile Preparation** area, specifically where the allergy test preparations were made. These tests involve substances that are later administered to patients to detect any potential allergic reaction.

Another department I attended was the **Emergency Department,** whose purpose was to ensure the availability of emergency medications for all hospital units. It operated 24 hours a day, and medication requests were made either by phone or directly through the hospital´s information system. This system allowed healthcare professionals to access medications not typically available in their own departments.

By late March, I had the opportunity to visit the **Oncopharmacy** Department, where I observed the meticulous attention given to chemotherapy preparations. This includes everything from the clothing worn by the staff to the sterilized equipment and the controlled environment in which they worked - all aimed at ensuring patient safety.

Finally, I visited the **Sterilization Department,** located outside the hospital, where i followed the full process of decontamination, disinfection, and sterilization of materials, which were then carefully packaged for use in the surgical departments.

Over the course of these four months, every Friday was dedicated to internal training, during which the team (including externs and interns) took turns preparing presentations on

topics assigned the previous week. This allowed the team to continuously develop their professional skills.

3- Developed Activities

Activity 1: Medication Review in older cancer patients: Identifying Potential Drug Interactions

Contextualization:

During my internship in the Clinical Pharmacy sector at Timone Hospital, I participated in the medication review of older patients diagnosed with cancer. Cancer remains one of the deadliest diseases worldwide, with approximately 56% of all cancer cases occurring in individuals aged 65 years or older (2). As ageing is associated with both a higher risk of cancer and multiple chronic conditions, older adults frequently present complex medication regimens. In fact, polypharmacy – commonly defined as the concurrent use of five or more medications – has been reported in "26% to 40% of individuals aged 65 years and older across 17 European countries" (3).

This reality highlights the importance of careful pharmacotherapeutic management in oncology to ensure that treatments remain appropriate and well-tolerated. In older patients, polypharmacy increases the likelihood of drug-drug interactions, inappropriate prescriptions, and adverse drug events, which can compromise therapeutic outcomes. Within this context, the pharmacist plays a key role in reviewing on going medications to identify potential interactions with the planned cancer therapy and to suggest adjustments when necessary.

At Timone Hospital, this activity was carried out in collaboration with the Geriatric Oncology Day Unit, before the initiation of systemic oncological therapy. Each patient´s medication list was carefully analysed by the hospital pharmacist to detect possible risks and optimize the treatment plan. This process aimed not only to minimized medication-related complications but also to contributed to improving patients 'overall treatment outcomes and quality of life.

Development:

The medication review process was conducted in three main phases:

1. **Patient identification and data collection**:

First, older patients scheduled to attend the Geriatric Oncology Day Unit were identified. Then, the pharmacy externs called the patients to collect the names of their usual medications. To verify this information, they would also contact the patient´s regular pharmacies and gather the prescriptions from the previous three months. Finally, the collected information was cross-checked with the hospital database, which also provided details about the patient´s cancer history and relevant biological data.

2. **Medication review:**

Once the first phase was completed, the process moved to the second stage, carried out by the pharmacy interns. This was a crucial step in which they assessed potential drug-drug interactions between the patient´s current medications and the planned oncological therapy. In addition to this analysis, the interns reviewed the patient´s medical history and recent laboratory results obtained prior to the initiation of treatment. All therapeutic decisions were evaluated in accordance with current clinical guidelines to ensure the safety and appropriateness of the medication plan. The final review and validation were always performed by a clinical pharmacist.

3. **Communication of recommendations:**

This last phase, which involved indirect contact between healthcare professionals, was conducted by the clinical pharmacist. In this stage, the pharmacist contacted the geriatrician specialised in oncology by e-mail to provide recommendations for potential adjustments to the patient´s therapy.

To illustrate how this process was applied in practice, the following example is presented:

The case concerned an older female patient diagnosed with breast cancer. Before the initiation of the planned immunotherapy with pembrolizumab, the pharmacist evaluated her

ongoing treatment to identify any potential interactions. Based on this analysis, two recommendations were made.

The patient´s therapy included **candesartan**. Despite this treatment, recent measurements indicated elevated blood pressure levels (160/88 mmHg). Therefore, the pharmacist recommended that the patient perform home blood pressure self-monitoring according to standard procedure – three consecutive measurements at 5-minute intervals, twice daily, for three days (4). This would allow the physician to confirm the persistence of hypertension and, if necessary, adjust the antihypertensive dosage accordingly.

The patient was also taking **atorvastatin**, although there was no documented history of previous cardiovascular events. In light of current clinical guidelines, the pharmacist reminded the physician that statin therapy is not routinely recommended in older adults without established cardiovascular disease and suggested reassessing the appropriateness of these medications (5).

Finally, the pharmacists concluded each medication review by recommending the vaccinations usually advised for older cancer patients - influenza, COVID-19, pneumococcal, and shingles vaccines (6).

Conclusion:

This activity helped me recognise the importance of the clinical pharmacist´s role in optimising patient safety, especially in older adults. Even when the pharmacist´s intervention is indirect, it adds significant value by providing an extra level of therapeutic oversight.

Activity 2: Magistral preparation of a thalidomide oral suspension for paediatric use

Contextualization:

Another area I had the opportunity to experience was the laboratory, where magistral preparations were made. The purpose of this activity was to observe the process and understand the practical steps involved in making a safe and suitable formulation. The preparation I witnessed was a thalidomide oral suspension for a paediatric patient diagnosed

with medulloblastoma, the most common malignant brain tumour in children (7, 8). This condition is currently under study, and different therapeutic strategies are being explored to improve patient outcomes (9). One of these experimental approaches includes the use of thalidomide as part of a complex and individualised therapy plan.

Development:

The focus of this activity was the pharmaceutical preparation, particularly the adaptation of the formulation for paediatric use.

Thalidomide, originally developed as a sedative, is now used mainly for dermatological conditions such as cutaneous lupus and multiple myeloma, owning to its immunomodulatory and anti-inflammatory properties (10-12). However, the commercially available forms are unsuitable for paediatric administration due to the need for precise, weight-adjusted dosing. To address this issue, the hospital pharmacy prepared a magistral oral suspension of thalidomide. This preparation allowed a more flexible adjustment of the dose and improved compliance by masking the drug´s naturally bitter taste and swallowing difficulties (13).

Given the cytotoxic and teratogenic potential of this active substance, strict safety measures were required. The preparation was performed inside a non-sterile isolator, which provided a controlled environment ensuring dual protection – protecting the operator, by preventing exposure through inhalation, skin contact, or accidental ingestion, and protecting the product, by maintaining its quality and integrity throughout the process (14).

For the vehicle, Ora-blend ® was used to improve the taste of the suspension and make it easier for the child to take (15).

The final product was labelled with all essential information, including instructions to shake well before use until no visible particles remain, an expiration period of 35 days, and storage conditions of +2ºC to +8ºC (16). The preparation sheet is available in **Annex 1**.

Conclusion:

This experience allowed me to better understand the importance of magistral preparations in paediatric care. Observing the process helped me recognise how pharmacists ensure individualised treatments when standard medicines are not suitable – adapting formulations for easier administration, appropriate dosing, and improved taste.

Even though this activity involved mainly observation, it provided valuable insight into the pharmacist´s responsibility in ensuring both the safe handling of potentially harmful substances and the quality of the final product. It also reinforced how these personalised preparations can directly contribute to better treatment outcomes and greater comfort for the patient.

Activity 3: Pharmaceutical consultation in oncology: pharmacist – patient interaction

Contextualization:

In recent years, the number of oral anticancer medications (OAMs) approved by the Food and Drug Administration (FDA) has increased significantly, allowing patients to manage their treatment more autonomously and in the comfort of their own homes (17). While this autonomy enhances convenience and quality of life by reducing the time spent travelling to healthcare facilities for treatment, it also requires healthcare professionals to ensure that these therapies are used safely and effectively (18). Within this framework, the role of the pharmacist in multidisciplinary oncology teams has become essential – monitoring adherence, managing side effects, and preventing drug interactions (19).

This activity took place within the Clinical Pharmacy setting. However, unlike activity 1, which focused on patients before starting their treatment, this one involved individuals who had already initiated therapy. At this stage, the pharmacist follows up on the patient´s progress, provides guidance to manage treatment-related issues, and maintains close collaboration with physicians and nurses to optimise therapeutic outcomes (20).

Through this experience, I was able to observe the pharmacist´s direct interaction with patients and understand the value of continuous pharmaceutical support throughout the treatment journey.

Development:

The procedure was structured in three main phases:

1. **Patient identification and data collection**:

Similar to that described in *Activity 1*. During this step, patients scheduled for oncology consultations were identified, and relevant data such as recent prescriptions and current medications were collected and verified.

2. **Patient interview:**

Based on the information gather in the previous phase, the pharmacist conducted a structured consultation to assess treatment adherence, occurrence of side effects, and possible interactions with other medications, herbal products, or foods. During this interview, the professional provided practical advice to help patients manage minor side effects – for example, suggesting the use of soap-free gels to prevent the skin irritation and dryness, or recommending probiotics to help restore gut flora in cases of gastrointestinal discomfort. The consultation usually takes place on the same day as the medical appointment and can occur either before or after it, ensuring an integrated and patient-centred approach.

3. **Pharmaceutical interventions and multidisciplinary collaboration:**

After the consultation, the pharmacist discusses relevant findings with the oncology team – physicians and nurses – to address any concerns or propose specific interventions. A written report is also prepared for each patient, summarising medical history, biological data, patient perception of treatment, and any changes in therapy or lifestyle that may be required.

This process is performed at the beginning of treatment and repeated approximately every three months to ensure continuous follow-up. When a new therapy is initiated, patients also attend a consultation with the pharmacist, where they receive an information sheet prepared by the pharmacy department, including administration instructions, potential side effects, and storage recommendations.

To illustrate how this process can be applied in practice, the following example highlights a situation where the pharmacist´s intervention was essential:

During a consultation, the pharmacist inquired about the patient´s dietary habits and the possible use of complementary or alternative products. The patient mentioned having previously consumed certain food and herbal products, such as grapefruit, propolis, and spices. These substances are known to interact with several oral anticancer agents by affecting their intestinal absorption and metabolism which can lead to unpredictable variations in drug levels and treatment efficacy (21-23).

Although the patient stated that she had already discontinued these products, the pharmacist emphasized the importance of avoiding them during therapy and explained the potential consequences of reintroduction. This educational intervention ensured that the patient understood the rationale behind the recommendation, while also allowing the healthcare team to remain alert to possible signs of altered drug response.

Conclusion:

This experience allowed me to realize that the role of the pharmacist in a hospital setting goes far beyond the technical aspects of verifying prescriptions or managing therapies. It also provides direct contact with patients, listening to their experiences, and helping them overcome difficulties related to treatment. I was particularly pleased to discover that, in oncology, pharmacists play an active part in multidisciplinary teams, working side by side with physicians and nurses towards a share goal – improving patient´s health and quality of life.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular realizado na área de farmácia comunitária decorreu na Farmácia Porto, ao longo de quatro meses, entre 12 de maio e 12 de agosto, sob a orientação da Dra. Adriana Osório.

Situada nas proximidades de várias unidades hospitalares, nomeadamente o Hospital CUF, o Hospital Pedro Hispano e o Hospital Magalhães Lemos, a Farmácia Porto encontra-se localizada na Estrada da Circunvalação nº 14075, junto à rotunda A.E.P. Esta dispõe de um horário de funcionamento de 24 horas por dia, 365 dias por ano. A conjugação entre a sua localização estratégica e o horário alargado refletem-se na diversidade de utentes e na elevada afluência.

Entre as funções centrais da farmácia encontram-se o atendimento e aconselhamento personalizado, bem como, a dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde e bem-estar (como suplementos alimentares, artigos de cosmética e material de ortopedia). Não se limitando a estas funções, a Farmácia Porto disponibiliza igualmente serviços farmacêuticos complementares, entre os quais:

- Medição da pressão arterial;
- Avaliação de parâmetros bioquímicos (glicemia capilar, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico);
- Administração de vacinas e injetáveis, segundo respetiva receita médica;
- Realização de testes de gravidez;
- Recolha de medicamentos e embalagens fora de prazo ou uso através da VALORMED;
- Preparação individualizada da medicação (PIM) para unidades de cuidados de saúde;
- Entregas ao domicílio;
- Farmadrive.

De forma distintiva, esta farmácia conta com a presença de um Laboratório de manipulados, permitindo proporcionar ao utente uma terapêutica personalizada às suas

necessidades através da adaptação de componentes como: diferentes substâncias ativas, dosagens e formas farmacêuticas.

A Direção Técnica da Farmácia Porto está sob a responsabilidade da Dra. Adriana Osório, coordenando com o auxílio das farmacêuticas adjuntas: Dra. Flávia Vieira e Dra. Catarina Silva, uma equipa de mais de 40 colaboradores, incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular tive a oportunidade de participar em diferentes áreas que constituem a farmácia, mais concretamente, o Armazém (*backoffice*), o Laboratório de manipulados e o atendimento. Presente na **Tabela 2** estão descritas as respetivas atividades realizadas.

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.

Atividades	**Maio**	**Junho**	**Julho**	**Agosto**
Receção e conferência de encomendas	X	X		
Armazenamento dos produtos	X	X	X	X
Controlo de stocks e prazos de validade	X	X	X	X
Laboratório de manipulação			X	
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial			X	X
Observação de atendimentos		X	X	
Atendimento com supervisão		X	X	X
Atendimento autónomo				X
Formações	X	X	X	

A fase inicial da minha formação prática em farmácia comunitária ocorreu no backoffice, com tarefas de **receção e conferência** de encomendas. Esta etapa permitiu-me familiarizar com os sistemas informáticos utilizados, nomeadamente o Sifarma 2000 e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma, sendo este o mais utilizado atualmente nas farmácias.

O ciclo de receção de uma encomenda inicia-se com a sua entrada na farmácia. Num primeiro momento, é necessária a verificação da existência dos produtos que requerem armazenamento em frio, confirmando a sua validade e se as unidades registadas na fatura correspondem à quantidade entregue. Concluída esta verificação, procede-se à receção dos restantes produtos. Começando pela confirmação do valor total da fatura, valida-se a quantidade e validade dos produtos, seguindo o mesmo procedimento aplicado aos produtos de frio. Uma atenção especial é dedicada aos psicotrópicos, cujo registo requer um controlo mais rigoroso. O colaborador responsável deve anotar o nome do medicamento, CNP, lote, número de unidades rececionadas, distribuidor, número da fatura e proceder à assinatura e datação do processo. Estes cuidados asseguram assim a sua rastreabilidade. Por último, o Sifarma dispõe de um sistema de reservas que permite a separação direta dos produtos.

Seguiu-se o **armazenamento** adequado dos produtos, garantindo uma organização eficiente que contribui para a rapidez e qualidade do atendimento ao utente. A farmácia dispõe ainda de um *robot* que permite acondicionar até 9000 medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), o que agiliza a dispensa e permite que o farmacêutico se concentre no atendimento e aconselhamento. Os restantes produtos são organizados em categorias, de forma alfabética e segundo o modelo FEFO (*first-expired, first-out*), incluindo protetores gástricos, antidiabéticos, produtos de uso ginecológico, anti-inflamatórios e produtos veterinários, entre outros. Adicionalmente, existe um armazém destinado a manter excedentes de produtos de venda livre (OTCs), suplementos alimentares, dermocosmética, e outros artigos de saúde. Devido à grande afluência de produtos, é também realizada periodicamente a **verificação de stocks e prazos de validade**.

No final do mês de junho iniciei a fase de **atendimentos,** considerada a mais desafiante. Numa primeira etapa observei o modo de trabalho de colegas mais experientes, para ganhar maior segurança no contacto direto com os utentes. Posteriormente, passei a realizar atendimentos com maior autonomia, sempre sob supervisão de profissionais mais

especializados. Esta experiência permitiu-me adquirir confiança e desenvolver competências na gestão de relações com o público.

Apesar das exigências desta fase, considero esta experiência extremamente enriquecedora, pois proporcionou-me crescimento tanto a nível profissional como pessoal. Pude consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação académica e, simultaneamente, desenvolver competências práticas essenciais à atividade em farmácia comunitária – desde a utilização avançada do sistema informático e a gestão de tarefas, até à comunicação e aconselhamento ao utente.

No final do estágio, tive a oportunidade de acompanhar um dia de trabalho no **Laboratório de manipulados,** durante o qual observei a elaboração das fichas de preparação e participei ativamente na produção de alguns manipulados.

Ao longo destes quatro meses e, com o objetivo de complementar a minha formação, participei em diversas ações de formação, elencadas em **anexo 2**.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Regime de dispensa em proximidade

Contextualização:

A pandemia de COVID-19 evidenciou a necessidade de colocar o utente no centro dos cuidados de saúde, garantindo acesso prático e próximo aos medicamentos. Neste contexto, desenvolveu-se o projeto-piloto "Dispensa em proximidade", implementado de forma generalizada desde 1 de janeiro de 2025 (24, 25).

Desenvolvimento:

O Regime de dispensa em proximidade constitui uma alternativa à dispensa pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), permitindo que os utentes adquiram medicamentos e outros produtos de saúde em farmácias comunitárias próximas da sua residência (25). Esta medida contribui para a adesão à terapêutica ao reduzir constrangimentos financeiros e dificuldades de deslocação.

O programa estabelece requisitos essenciais, incluindo a dispensa por um farmacêutico qualificado, dando-lhe o acesso a dados clínicos do utente. Este aspeto reforça o papel do profissional, promovendo a comunicação bidirecional e acompanhamento farmacoterapêutico. Exige-se também a rastreabilidade completa da cadeia de distribuição, bem como o cumprimento do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) e das Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos de Uso Humano (26).

Para iniciar o processo de adesão, o utente deve obter aprovação do seu médico. Segue-se uma consulta farmacêutica, na qual o farmacêutico hospitalar avalia a elegibilidade do utente com base nos seguintes critérios (26):

- Interesse livre e informado em aderir ao regime;
- Situação clínica e terapêutica estabilizada, validada por um médico e farmacêutico;
- Capacidade de seguir o protocolo terapêutico definido, vigiando possíveis reações adversas, de forma autónoma ou com apoio do cuidador;
- Cumprimento de consultas médicas e farmacêuticas agendadas;
- Assinatura da declaração de adesão, demonstrando vontade e responsabilidade em integrar o regime.

Estes critérios asseguram que apenas pessoas com condições clínicas e comportamentais adequadas participem, protegendo o utente e promovendo o uso racional do medicamento.

Após confirmação da elegibilidade, o processo segue para a farmácia comunitária escolhida pelo utente. O Serviço de Utilização Comum dos Hospitais (SUCH) coordena logisticamente enviando instruções às farmácias e garantindo o encaminhamento da medicação para os distribuidores. A seleção do distribuidor, no entanto, é da responsabilidade da farmácia (26).

Na fase da receção, o farmacêutico confere a validade, quantidade e correta identificação quer do utente como da medicação, armazenando-a em condições separadas para garantir a segurança (26).

Na dispensa, o profissional agenda a entrega com o paciente, preferencialmente até sete dias após a data indicada pelo SUCH (26). O levantamento é efetuado mediante

apresentação da prescrição médica, seguindo os mesmos cuidados aplicados na prática comunitária com o aconselhamento terapêutico. Em termos administrativos, a faturação é atribuída ao serviço farmacêutico prestado ao utente e, não ao valor do medicamento.

Embora não tenha observado diretamente esta prática durante o estágio, tive a oportunidade de aprofundar os seus procedimentos, reconhecendo o contributo deste regime para aproximar os cuidados farmacêuticos e aumentar a acessibilidade a todos as pessoas.

Conclusão:

Atualmente, cerca de 1800 farmácias integram o regime de dispensa em proximidade, refletindo o interesse crescente no projeto e o seu impacto na melhoria da adesão terapêutica (27).

Atividade 2: Identificação de uma interação farmacológica entre levodopa e sulfato ferroso

Contextualização:

Durante o período de atendimento supervisionado, foi identificado um caso clínico de um utente com doença de Parkinson (DP) em tratamento com levodopa e suplementação oral de ferro. Ao registar a medicação no programa Sifarma, foi emitido um alerta relativo a uma interação farmacológica moderada entre ambos os compostos, potencialmente capaz de comprometer a absorção e biodisponibilidade da levodopa.

Desenvolvimento:

A DP é a segunda patologia neurodegenerativa mais prevalente a nível mundial, afetando sobretudo a população idosa (28, 29). Caracteriza-se pela degeneração progressiva de neurónios dopaminérgicos na substância negra, localizada no mesencéfalo - uma região essencial para o controlo de movimentos voluntários. A perda de dopamina, neurotransmissor fundamental para a transmissão sináptica nas vias motoras, origina manifestações motoras como tremor, rigidez e lentidão de movimentos voluntários, bem como sintomas não motores, incluindo fadiga, dor e distúrbios do sono (29, 30).

O tratamento de referência consiste na administração de levodopa (L-DOPA), o percurso direto da dopamina (31). Este fármaco atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e é convertido em dopamina pela ação da enzima DOPA carboxilase (DDC), compensando o défice dopaminérgico característico da doença. Para evitar a conversão periférica da L-DOPA e reduzir efeitos adversos como náuseas e tonturas, a terapêutica é geralmente associada a carbidopa, um inibidor periférico da DDC, aumentando assim a fração de levodopa biodisponível para o sistema nervoso central (32).

Dada a faixa etária predominante dos doentes de Parkinson, é frequente a utilização de suplementos nutricionais contendo ferro, vitaminas e minerais, com o intuito de melhorar o estado geral e prevenir défices nutricionais. No entanto, a administração concomitante de ferro pode interferir com a farmacocinética da levodopa, reduzindo a sua eficácia clínica.

A interação entre ferro e levodopa ocorre por um mecanismo de quelatação, através do qual os iões férricos (Fe3+) formam complexos estáveis com a molécula de levodopa, dificultando a sua absorção intestinal (33, 34). Como consequência, observa-se uma diminuição da concentração máxima de levodopa, o que resulta em menor disponibilidade do fármaco para atravessar BHE e, portanto, numa menor conversão de dopamina (33, 34). Este fenómeno pode agravar os sintomas motores e reduzir o controlo terapêutico da doença.

Face a esta interação, o papel do farmacêutico é essencial. Ao identificar o alerta no sistema, o profissional deve informar o utente sobre a importância de espaçar a administração das tomas de levodopa e dos suplementos contendo ferro, recomendando um intervalo mínimo de duas horas entre ambos. O aconselhamento farmacêutico visa, assim, garantir a eficácia da terapêutica antiparkinson e prevenir o agravamento dos sintomas.

Conclusão:

Este caso clínico evidenciou a relevância da intervenção farmacêutica na identificação e prevenção de interações medicamentosas, particularmente em regimes terapêuticos crónicos e na população idosa. A atuação proativa do farmacêutico, aliada ao aconselhamento individualizado, contribui para a otimização da terapêutica e para a segurança do doente.

Atividade 3: Critérios farmacêuticos na escolha de repelentes de insetos: DEET, Icaridina e Citriodiol

Contextualização:

Com a abertura da época de verão, aumenta o tempo passado ao ar livre e, consequentemente, a exposição a insetos. As suas picadas podem causar reações locais, desconforto e, dependendo da zona geográfica, risco de transmissão de doenças. Durante o atendimento ao balcão, observei um aumento significativo da procura por repelentes, o que reforça a importância de conhecer as substâncias disponíveis, de forma a proporcionar um aconselhamento adequado e personalizado às necessidades de cada utente.

Desenvolvimento:

A escolha do repelente mais adequado depende de vários fatores, como a idade do utente, a concentração da substância ativa, a duração da exposição, o destino geográfico e a tolerabilidade cutânea. Em regiões endémicas, onde existe risco de doenças transmitidas por vetores, é necessária uma proteção mais intensa, geralmente conferida por repelentes de maior concentração. Em Portugal, onde esse risco é reduzido, a utilização de formulações com menor concentração costuma ser suficiente para prevenir as picadas e reações locais.

Diversos insetos hematófagos identificam os seus hospedeiros através de estímulos olfativos (35). Com base nesse conhecimento, vários estudos investigaram os recetores olfativos (OR), para compreender o mecanismo de ação dos repelentes (35). A hipótese atualmente mais aceite propõe que os repelentes formem um complexo com os recetores olfativos, bloqueando a sua ativação pelos odores humanos e reduzindo, assim, o estímulo que leva à aproximação e picada (35).

Atualmente, estão disponíveis no mercado diversas substâncias ativas com eficácia comprovada na proteção contra picadas de insetos. As mais comuns em Portugal incluem **DEET**, a **Icaridina** e o **Citriodiol**, que diferem entre si em termos de duração de ação e concentração necessária.

1. **DEET:** É o repelente de referência a nível mundial, amplamente reconhecido pela sua elevada eficácia e duração prolongada de ação (36). É especialmente indicado para situações de exposição prolongada ou em zonas de maior risco de transmissão de doenças

por vetores. A proteção conferida por DEET pode variar entre 6 a 9 horas, dependendo da concentração presente na formulação. Em contextos endémicos, as concentrações frequentemente utilizadas situam-se entre 20 e 50%, proporcionando uma barreira eficaz contra a maioria dos insetos hematófagos (37). Apesar da sua eficácia, o DEET pode causar irritação cutânea, especialmente em peles sensíveis e danificar tecidos sintéticos ou plásticos, devendo por isso ser aplicado apenas sobre a pele exposta e evitado em crianças com menos de seis meses de idade (38).

2. Icaridina: Considerada uma alternativa eficaz ao DEET, apresenta eficácia comparável, mas com melhor perfil de tolerabilidade cutânea e menor toxicidade (36). Uma vantagem prática é não danificar tecidos ou plásticos e ter odor mais suave, o que favorece a adesão dos utentes (39). Está disponível no mercado em concentrações até 20%, proporcionando proteção aproximadamente 4 a 6 horas, o que pode exigir reaplicações mais frequentes quando comparada com formulações mais concentradas de DEET (36, 40). Pode ser utilizada em crianças a partir dos seis meses de idade (41).

3. Citriodiol: Derivado do óleo de eucalipto-limão, constitui uma opção de origem natural para utentes que preferem alternativas menos sintéticas (42). Estudos indicam que o Citriodiol oferece proteção relevante, com tempos de ação tipicamente inferiores aos do DEET e similares aos da Icaridina em concentrações moderadas (42). Em contextos de baixo risco, como em Portugal, a sua eficácia é considerada adequada.

Paralelamente, existem medidas complementares que reforçam a proteção, como o uso de roupa clara e cobrindo grande parte do corpo, a utilização de redes mosquiteiras em regiões endémicas e a adoção de comportamentos preventivos – por exemplo, evitar saídas noturnas ou zonas com água estagnada, onde os insetos estão mais ativos (43).

Conclusão:

Esta atividade permitiu reforçar a importância do aconselhamento farmacêutico na escolha do repelente mais adequado, considerando fatores como a duração da exposição, o destino e o perfil do utente. Sendo assim, conclui-se que o DEET se destaca pela sua eficácia, a Icaridina pela sua tolerabilidade e o Citriodiol como opção natural adequada em situações de baixo risco.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Theme 1: Use of Cobimetinib in a child with Langerhans Cell Histiocytosis

1. Introduction

Rare diseases represent a significant challenge for modern medicine, particularly in paediatric patients. From complex diagnosis and limited therapeutical options to the emotional impact on the families, the involvement of a multidisciplinary team is essential, with pharmacists playing a crucial role.

My interest in this topic was sparked when I observed a consultation between a pharmacist and the mother of a seven-month-old patient. Through this interaction, I realised the important role that pharmacists can play in real-life situations, not only by ensuring the correct preparation and providing guidance on treatment, but also by offering direct support to patients and their families. In this case, the pharmacist clarified doubts regarding the magistral preparation of Cobimetinib, improved understanding, and provided reassurance during a distressing time following the diagnosis of a rare disease. This experience showed me that pharmacists can make a real difference in people´s lives by combining scientific expertise with human support. For this reason, I decided to follow this patient´s case throughout my three-month hospital internship, with the aim of deepening my knowledge of Langerhans Cell Histiocytosis and better understanding the true impact that pharmacists can have on the management of rare diseases.

2. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)

Histiocytoses are a rare group of disorders defined by the abnormal growth and accumulation of immune cells of the monocyte-macrophage lineage (44, 45). These cells can infiltrate multiple tissues and organs, affecting more commonly children than adults.

According to the Histiocyte Society (HS), an international organization dedicated to research on these disorders, histiocytoses can be classified into five main types depending on clinical, phenotypic and genetic or molecular features (46). This work focuses specifically

on **Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)**, the form most frequently observed in paediatric patients.

2.1. Cellular origin and pathogenic basis

A concise overview of LCH is provided in **annex 3**. This summary serves as a guide for the subsequent detailed discussion. Haematopoiesis is the process responsible for the production of blood cells. It can be divided into two main lineages: myeloid and lymphoid (46). LCH originates within the **myeloid lineage,** at an intermediate stage between the multipotent haematopoietic stem cell and its differentiated descendants, such as monocytes, macrophages, and dendritic cells. LCH-mutated immature myeloid cells, share morphological features and surface markers with classical Langerhans cells, which explains why it is called Langerhans Cell Histiocytosis (47). To fully clarify the differences between these two cell types, **Table 3** compares their origin, function and tissue distribution.

Table 3. Comparison of typical Langerhans cells and histiocytes from LCH.

Feature	Normal Langerhans Cells	Pathologic LCH cells
Origin	Myeloid lineage	Immature myeloid precursors
Function	Antigen presentation, regulation of immune responses	Abnormal proliferation, tissue infiltration
Surface Markers	CD1a, CD207	CD1a, CD207
Behaviour	Long-lived, low proliferative capacity	Clonal, invasive, functionally altered
Tissue distribution	Epidermis, mucosa	Skin, bone, liver, spleen, lungs, lymph nodes

(48)

Having established the differences between normal Langerhans cells and pathological cells in LCH, the discussion proceeds to the intracellular signalling pathway. This disorder results from somatic mutations, such as BRAF and MAP2K1, which leads to overstimulation of the ERK/MAPK pathway and the clonal proliferation of mutated cells (49, 50).

The mitogen-activated protein kinase (MAPK) family constitutes a group of signalling pathways that mediate the transmission of signals from the cell surface to intracellular targets (51). It is divided into four main cascades, with particular emphasis on **ERK1/2**, which play key roles in differentiation, proliferation, and cell cycle regulation (49, 51).

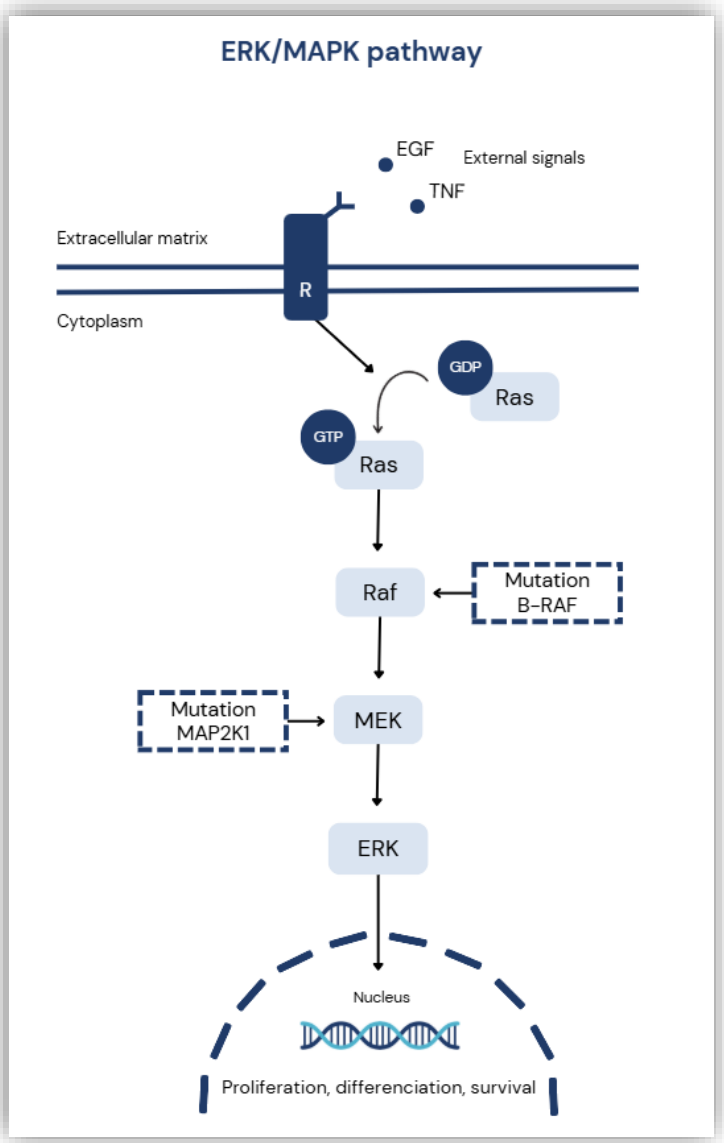


Figure 1. ERK/MAPK pathway.

The first step in the ERK signalling cascade occurs when the cell receives external signals, such as epidermal growth factor (EGF) and tumour necrosis factor (TNF), which activate **Ras**, a guanosine diphosphate (GDP)-binding protein. Ras becomes active upon exchanging GDP for guanosine triphosphate (GTP), thereby initiating the ERK signalling cascade (49, 51, 52).

The following step involves **Raf**, which includes the isoforms Raf-1, A-Raf and B-Raf. Ras binds to Raf thereby phosphorylating and activating it. Activated Raf phosphorylates **Mek**, which subsequently activates ERK. Once **ERK** is activated, it is translocated to the nucleus, where it regulates transcription factors controlling proliferation, differentiation, and survival (49, 51, 52).

The somatic mutations responsible for LCH, namely B-RAF and MAP2k1, cause continuous activation of Raf and Mek, respectively, resulting in persistent stimulation of the MAPK/ERK pathway and the uncontrolled proliferation and survival of pathological cells, regardless of extracellular signals (49, 51, 52).

2.2. Epidemiology

LCH is an uncommon condition of childhood. Every year, approximately four to nine children under the age of 15 per million are diagnosed (53, 54). The highest incidence is observed in youngest age group (under five years), with an average age at diagnosis of approximately three years. After this, the incidence progressively declines (53, 54). Several studies have shown a slight male predominance, with higher incidences reported among Hispanic populations and lower incidence among Black populations (53, 54). Environment and childhood factors, such as maternal infections during pregnancy, lack of childhood vaccinations, feeding difficulties and lower socioeconomic status, have also been associated with more disseminated forms of LCH (53). Finally, age appears to correlate with disease extent: younger children are more likely to present with a multisystem disease whereas older patients more often present with localised involvement (53).

2.3. Clinical manifestations

LCH is considered a heterogeneous disease. It may be present either as a single lesion confined to one organ or as multiple lesions involving several organs (named multisystemic form). The latter is more common in children younger than two years (55).

Table 4. Frequency of organ involvement.

Percentage of cases (%)	Organ/System	Typical manifestations
80	Bone	Pain, swelling, fractures
33	Skin	Rash, crusts on scalp
25	Pituitary gland	Diabetes insipidus (polyuria/polydipsia)
15	Lung, liver, spleen, hematopoietic system	Cough, hepatosplenomegaly, cytopenia
5-10	Lymph nodes	Lymphadenopathy
2-4	Central nervous system (CNS)	Seizures, neurodegeneration

(54, 55)

2.4. Diagnosis and biomarkers

A diagnosis of LCH is made based on clinical and radiological findings, but a definitive confirmation requires histological analysis. Histology is essential not only to confirm LCH but also to exclude malignant or other conditions that may present similarly. This confirmation is obtained through biopsy and histochemistry, which relies on the detection of CD1a and CD207 expression. Additionally, molecular testing for somatic mutations, such as BRAF or MAP2K1, is recommended as it not only supports the diagnosis but also guides prognosis and treatment (55).

2.5. Treatment for Langerhans Cell Histiocytosis

The choice of treatment for LCH depends on the extent of the disease and the risk of organ dysfunction.

Local treatments are always considered when intervention is necessary. In cases of localised lesions, the disease may resolve spontaneously, or treatment may involve local interventions, such as surgical removal of the lesion. Topical therapies may also be an option for certain symptomatic cutaneous lesions (51, 55).

Systemic therapy is indicated in cases of a high-risk disease or the multisystemic form. First-line treatment typically consists of vinblastine combined with corticosteroids, if the patient meets one of the following criteria (55):

- involvement of at least one organ.
- presence of at least one cytopenia or a lesion in the liver or spleen.
- any other lesion representing a functional threat, such as causing pain, risk of fracture or compression of a nearby organ.

Patients who do not respond to the initial treatment may receive second-line options, consisting of targeted therapy with BRAF or MEK inhibitors, enabling personalized treatment based on molecular profiling.

Table 5. Therapeutic approaches in Langerhans Cell Histiocytosis.

Type of therapy	Indication	Drug / intervention	Observations
Local	Localised lesions	Surgical removal; topical agents for cutaneous lesions	Disease may resolve spontaneously
Systemic: 1º line	Multifocal disease and high-risk organ involvement	Vinblastine and corticoids	
Systemic: 2º line	Refractory or recurrent disease	BRAF or MEK inhibitors (for example: Cobimetinib)	Allows personalized treatment

(55)

3. Cobimetinib targeted therapy for Langerhans Cell Histiocytosis

During the follow-up of the seven-month-old patient, molecular analysis revealed the presence of a MAP2K1 mutation, guiding the targeted therapy. As the first-line regimen with vinblastine and corticoids failed to produce the expected results, treatment was rapidly adjusted to a mutation-directed approach. Therefore, this section focuses on Cobimetinib, a MEK inhibitor that targets the pathway specifically altered in this patient.

3.1. Therapeutic indication of cobimetinib

Cobimetinib is indicated for unresectable or metastatic melanoma (a type of skin cancer) in adults carrying the BRAF mutation (54, 56, 57). It is generally administered in combination with vemurafenib rather than as monotherapy. Studies have shown that combining Vemurafenib (BRAF inhibitor) with Cobimetinib (MEK inhibitor) enhances therapeutic efficacy compared to single-agent therapy in this type of cancer (58, 59).

Moreover, cobimetinib has been used off label for the treatment of histiocytoses, including LCH, particularly in cases involving mutations in the MAPK pathway, such as BRAF and MAP2K1. Clinical reports suggest that MEK inhibition with cobimetinb can lead to favourable outcomes including stabilization of the disease. However, further research is required, as current evidence remains limited (60).

3.2. Mechanism of action of cobimetinib

As mentioned in *Chapter 2.1*, cobimetinib is a reversible inhibitor of MEK that blocks the MAPK/ERK signalling pathway, thereby reducing proliferation of mutated cells and promoting apoptosis (61).

3.3. Cobimetinib treatment regimen

Cobimetinib is administered in 28-day cycles. Patients take the medication for 21 consecutive days (three weeks) followed by a 7-day (one week) break to improve patient

tolerance. Treatment continues until the patient no longer benefits from therapy or experiences significant toxicity (57).

3.4. Paediatric formulation: Preparation of cobimetinib capsules

Due to the inherent challenges of paediatric treatments and the galenic formulation and dosage of cobimetinib (20 mg tablets), a magistral preparation of cobimetinib capsules was developed to ensure an age- and weight-appropriate therapy. The preparation was performed in a non-sterile isolator to protect both the product and the operator, given that the active substance is cytotoxic. Microcrystalline cellulose was selected as an excipient of low toxicity and lack of systemic absorption when administered orally, making it a safe choice for paediatric use (62). Additionally, a small quantity of carmine red was incorporated to ensure the visual homogeneity of the blend.

For quality control purposes, the professional verified the mass uniformity by weighing 20 of the 30 capsules and calculating the average weight. A graph was then generated to confirm that all capsules were within the acceptable minimum and maximum weight limits. Finally, in line with standard procedure, a sample of the product was retained to ensure traceability and to protect the professional responsible for the preparation, in case of future issues.

Regarding labelling, the preparation was assigned an expiry date of 30 days, corresponding to one treatment cycle and in accordance with standard guidelines. While the patient was hospitalised, the hospital pharmacy was responsible for preparing the medication. Upon discharge, the hospital pharmacist contacted the family´s usual community pharmacy to coordinate the continuation of treatment through additional magistral preparations. In **annex 4.** is available the preparation sheet of cobimetinib capsules.

3.5. Monitoring considerations in cobimetinib therapy

Because MEK inhibitors such as cobimetinib are associated with potential cardiac and ophthalmological toxicities, patients require careful monitoring before initiation and

during treatment to ensure that the therapy is appropriate for the patient and to enable the early detection and management of adverse effects (55).

3.6. Adverse effects in cobimetinib therapy

My choice of this topic was influenced by an experience during my internship, when I attended a patient counselling session about the potential side effects of cobimetinib. This experience emphasised the vital role of pharmacists in supporting patients, not only by informing them about potential side effects, but also by providing strategies to manage them if they occur. This proactive approach helps patients understand what to expect, alleviating the burden of adverse effects and improving treatment adherence.

Table 6. Common adverse effects of cobimetinib and recommended management strategies.

Adverse effects	How to manage	Precautions
Dry skin, skin rash, acne and photosensitivity	Use soap-free shower gel, dry without rubbing and apply a moisturizing agent are examples to prevent this possible side effects	Avoid the exposition to the sun, hot baths and irritant products
Diarrhoea	Keep hydration (>1,5L/jour), cooked vegetables and fruits	Avoid milk, cereals rich in fibres, raw vegetables, fruits and spices
Nausea, vomiting	Light, small, frequent meals throughout the day, and waiting at least 1 hour before laying down after a meal can promote digestion and prevent side effects	Avoid fatty food, carbonated drinks, coffee, alcohol and strong food

(57)

3.7. Cobimetinib: Practical guidance for patients

Before starting the treatment with cobimetinib, patients should be informed about key precautions (57):

- Missed dose: in case of less than 12 hours, the patient should take the missing dose as soon as possible; in case of more than 12 hours, the patient should skip the dose and resume the regular schedule.

- Vomiting: in case of vomiting, the patient should not take the additional dose, instead he should resume the treatment with the next scheduled dose.

- Food interactions: the patient should be informed to avoid citrus fruits like grapefruit and related varieties as well as some spices and teas due to its interaction with cobimetinib, increasing or decreasing its concentration in the blood and therefore amplifying the possible side effects or decreasing the efficacy (63).

The purpose of this topic is to educate the patients on managing therapy safely and effectively, complementing the information provided on potential adverse effects.

3.8. Cobimetinib: Market authorization and access requirements

Target therapies for LCH, including MEK inhibitors such as cobimetinib, are not currently authorised for use in Europe, either for paediatric patients or for the treatment of histiocytosis.

Because of this lack of formal authorisation, several conditions must be met before therapy can be initiated (55):

- Conduct a molecular study of the disease.
- Obtain prior agreement from the referral centre team, either during a multidisciplinary consultation or via email in urgent cases.
- Adhere to the recommended follow-up protocols, particularly with regard to inclusion in the HistioTarget study.
- Register the patient and document consent in the specific information register for patients and parents.

Although evidence supporting these therapies remain limited, they are considered in selected cases due to the rapid evolution of the MAPK pathway mutation and the favourable risk-benefit balance in comparison to the intensive chemotherapy (55).

4. Conclusion

This case study not only highlights the potential of targeted therapies for rare diseases such as Langerhans Cell Histiocytosis, but also the important role of the pharmacists. From preparing personalised medicine to providing therapeutic counselling, we have a duty as healthcare professionals to maintain a close communication with patients and their families, ensuring that they understand their treatment.

By providing personalised formulations, clear guidance and continuous support, pharmacists actively promote adherence, guarantee patient´s safety and enhance health literacy. In rare diseases, where therapeutic options are limited and reliable information is scarce, this professional proximity is even more critical, reinforcing the pharmacist´s role as a central partner in the patient´s therapeutic journey.

Tema 2: Utilização de somatropina no tratamento de défice de hormona de crescimento em idade pediátrica

1. Introdução

O crescimento é um indicador do desenvolvimento e do estado de saúde infantil (64). Por essa razão, desvios comparativamente ao padrão normal são frequentemente motivo de preocupação para as famílias e profissionais de saúde. Atualmente, a baixa estatura constitui o principal fator de encaminhamento para a consulta de endocrinologia pediátrica. Contudo, a grande maioria dos casos não corresponde a uma condição que exija intervenção, como a deficiência comprovada de hormona de crescimento (65).

Fatores hereditários ou simples atrasos no ritmo de crescimento são, muitas vezes, motivo de equívoco, levando à referenciação. É perante esta ambiguidade entre variantes fisiológicas e condições patológicas que se impõe a necessidade de definir critérios clínicos e laboratoriais claros, capazes de distinguir casos de verdadeira deficiência de hormona de crescimento de situações de crescimento normal, ainda que abaixo da média. Surgiu assim a Comissão Nacional para a Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC), responsável por garantir uma utilização adequada e ética da somatropina (rhGH), assegurando que apenas os pacientes com indicação comprovada beneficiem do tratamento (66).

Foi neste contexto que, durante o estágio em farmácia comunitária, surgiu a situação de atendimento de um utente pediátrico com uma prescrição de hormona de crescimento. Este episódio despertou o interesse em compreender melhor o enquadramento clínico e farmacológico desta terapêutica, de modo que o farmacêutico esteja apto para orientar e aconselhar adequadamente as famílias perante estas situações.

2. Hormona de Crescimento (GH)

A hormona de crescimento (GH), também designada de somatotropina, é o principal regulador endócrino do crescimento (67). A sua secreção é controlada por um eixo hormonal que envolvem o hipotálamo, a hipófise e o fígado, assegurando o equilíbrio entre estímulos e inibições.

2.1. Mecanismos regulatórios da hormona de crescimento

A **Figura 2** ilustra de forma esquemática o mecanismo envolvido na regulação de secreção da GH.

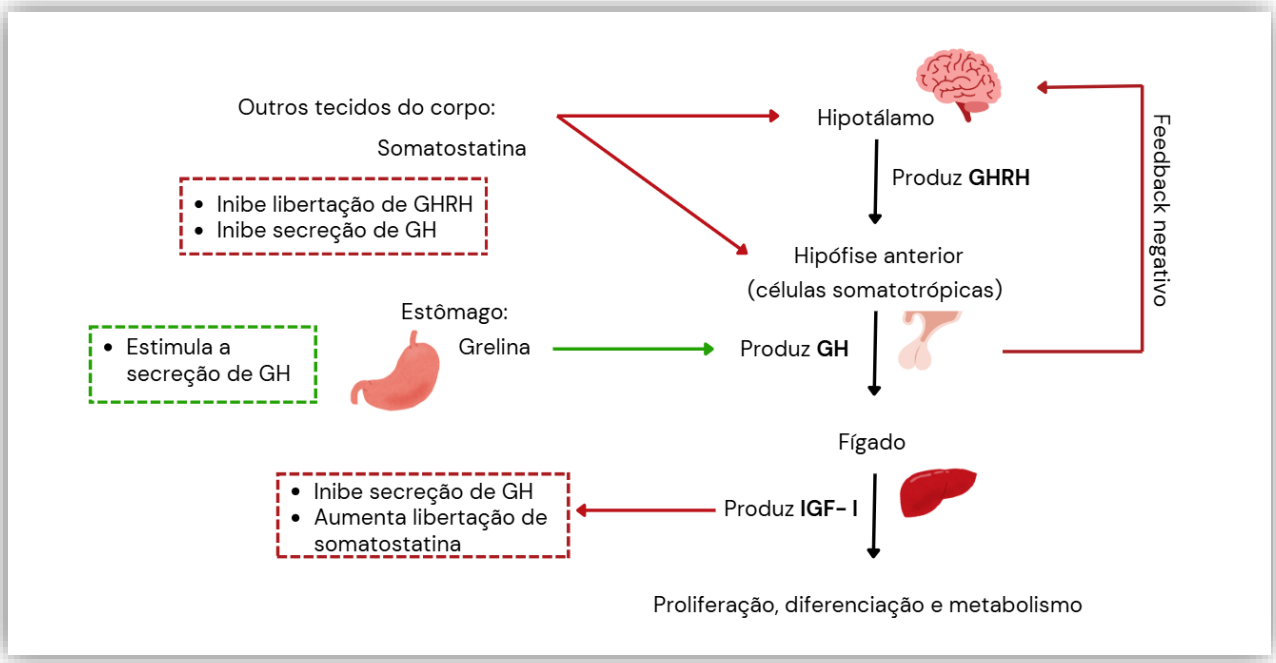


Figura 2. Mecanismo de regulação de secreção da hormona de crescimento.

A secreção de GH é modulada por diversos estímulos, incluindo stress, exercício e o ciclo de sono (68). O processo inicia-se no hipotálamo, que produz hormonas libertadoras de GH (GHRH), estimulando as células somatotrópicas presentes na hipófise anterior a produzirem GH. Este, por sua vez, induz o fígado a sintetizar *Insulin like growth factor* (IGF-I), principal mediador dos efeitos da GH. O IGF-I promove a proliferação, diferenciação e metabolismo dos tecidos, resultando no crescimento de múltiplos órgãos, com especial destaque para os ossos e a cartilagem (68).

A regulação deste eixo é assegurada por mediadores que atuam através de mecanismos de feedback. Entre os principais destacam-se a grelina, produzida no estômago, que estimula a produção de GH. A somatostatina, produzida no hipotálamo e por vários tecidos periféricos, que inibe tanto a libertação de GHRH quanto a secreção de GH. O próprio IGF-I, que exerce inibição direta sobre a hipófise e indireta através do aumento da libertação de somatostatina.

Por fim, a GH, que participa no feedback negativo, inibindo a produção de GHRH e regula do assim os seus próprios níveis.

Este mecanismo garante uma libertação mais controlada de GH, com níveis aumentam durante a infância, atingem o pico na puberdade e diminuem progressivamente com o envelhecimento (68).

2.2. Via de sinalização associada à hormona de crescimento

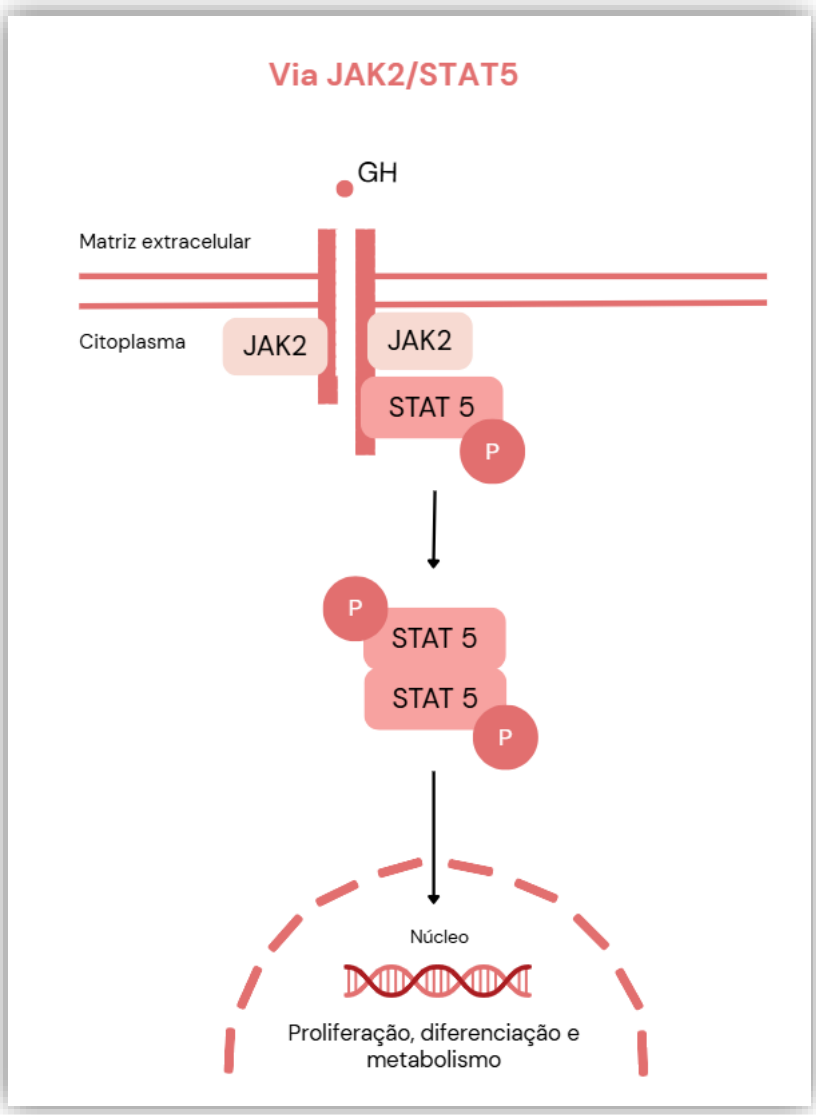


Figura 3. Via de sinalização JAK2/STAT5.

Após a secreção de GH pela hipófise anterior, esta hormona circula na corrente sanguínea até atingir os tecidos-alvo que expressem o recetor de GH (GHR), desencadeando a ativação da via JAK2/STAT5.

O GHR não possui atividade enzimática intrínseca, dependendo, portanto, da associação com a tirosina quinase JAK2 para transmitir o sinal. A ligação do GH ao GHR induz uma alteração conformacional que ativa JAK2, levando à fosforilação do recetor e ao recrutamento de proteínas STAT5 inativas. Estas são subsequentemente fosforiladas pela JAK2, dimerizam-se e translocam-se para o núcleo, onde atuam como fatores de transcrição, ligando-se ao DNA e modelando a expressão de genes associados à proliferação, diferenciação e metabolismo celular (69, 70).

A ativação da via JAK2/STAT5 constitui o mecanismo intracelular responsável pela indução da síntese hepática de IGF-I descrita anteriormente.

2.3. Efeito fisiológicos da GH e do IGF-I

Uma vez descritos os mecanismos que controlam a secreção e a ação da GH e do IGF-I, torna-se relevante compreender as suas consequências fisiológicas num organismo em desenvolvimento.

Como mencionado anteriormente, os ossos e a cartilagem são duas regiões cujos efeitos destas hormonas se tornam mais evidentes. A GH atua de forma direta nos condrócitos e osteoblastos e, de forma indireta através da IGF-I, estimulando o alongamento celular por meio da transcrição genética e, consequentemente, da replicação celular. O IGF-I, por sua vez, aumenta o metabolismo e a síntese de colagénio, enquanto inibe a apoptose celular. Deste modo, prolonga o tempo de vida das células e estimula o crescimento corporal característico da infância e adolescência (68).

Além disso, a GH induz alterações metabólicas que asseguram o fornecimento energético necessário ao crescimento. Ao promover a lipólise nos adipócitos e reduzir a captação de glicose nos tecidos periféricos, estimula a gliconeogénese hepática, criando um ambiente metabólico ligeiramente hiperglicémico (68).

2.4. Patologias associadas à hormona de crescimento

A secreção adequada desta hormona é essencial para um bom desenvolvimento físico e metabólico, como previamente explicado. No entanto, alterações que resultem no défice ou excesso de GH constituem quadros clínicos distintos, com manifestações que podem ocorrer tanto na infância como na idade adulta.

Afetando cerca de 1 em 4.000 a 10.000 indivíduos, a deficiência de GH representa um desafio diagnóstico e pode ser classificada em congénita ou adquirida (71, 72). A forma congénita resulta de mutações genéticas que comprometem o eixo hipotálamo-hipófise, enquanto a adquirida está associada a lesões na hipófise anterior causadas por infeções, tumores ou traumatismos (72). O défice de GH nas crianças caracteriza-se por baixa estatura proporcional, atraso no crescimento ósseo e atraso da puberdade (72).

No extremo oposto do espetro encontram-se as patologias associadas à hipersecreção de GH, como o gigantismo ou a acromegalia. Com uma incidência anual de 3 a 4 casos por milhão, trata-se de doenças endócrinas raras, na maioria dos casos resultante de adenomas hipofisários (72). O excesso de GH induz resistência à insulina, estimulando a gliconeogénese hepática e reduzindo a utilização de glicose pelos tecidos periféricos, o que frequentemente conduz a hiperglicemia e pode estar associado a diabetes mellitus (73).

A compreensão destas condições é essencial para reconhecer a importância da GH e o seu papel na terapêutica em casos de défice hormonal.

3. Terapêutica com a hormona de crescimento

A somatropina recombinante ou rhGH é uma forma recombinante da hormona de crescimento (GHr), utilizada em contexto terapêutico para corrigir valores hormonais e promover o crescimento em situações clínicas especificas. Tal como a hormona endógena, a somatropina exerce efeitos sobre o metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e proteínas, contribuindo para o equilíbrio anabólico e desenvolvimento tecidular (74).

3.1. Indicação terapêutica

A **Tabela 7** resume as principais situações clínicas reconhecidas por entidades regulatórias:

.

Tabela 7. Indicações terapêuticas para o tratamento com somatropina.

Grupo de doentes	Indicação terapêutica	Contexto clínico
Crianças e adolescentes	Défice de GH	Ocorre por disfunção hipotalâmica ou hipofisária originando atraso no crescimento, baixa estatura e atraso no desenvolvimento ósseo.
	Síndrome de Turner	Doença genética caracterizada por deleção parcial ou total de um cromossoma X. As manifestações clínicas incluem baixa estatura e atraso na puberdade, entre outras.
	Insuficiência renal crónica	Esta condição reflete-se na desnutrição, anemia, deficiência em vitamina D, entre outros fatores, que influencia o normal desenvolvimento da criança.
	Crianças nascidas pequenas para idade gestacional	Indicado nas crianças que nascem pequenas para a idade gestacional. Neste caso, se não houver uma recuperação de crescimento entre os 2 a 4 anos, são elegíveis para tratamento.
Adultos	Défice de GH do adulto	Resulta de lesões hipofisárias adquiridas (exemplo: tumores, entre outros) ou persistência do défice diagnosticado na infância.

(75-78)

3.2. Forma farmacêutica e via de administração

A somatropina é administrada na forma de injetável, por via subcutânea, em doses diárias e preferencialmente à noite antes de deitar, de forma a mimetizar o padrão fisiológico de secreção de GH (79).

3.3. Benefícios e riscos associados a esta terapêutica

De forma geral, a somatropina é considerada uma opção terapêutica eficaz e segura quando utilizada sob indicação médica adequada e com monitorização regular. Apesar do seu uso ter demonstrado benefícios evidentes no crescimento e desenvolvimento dos utentes, a necessidade de vigilância mantém-se essencial (74). A utilização da somatropina encontra-se sujeita a regulamentação rigorosa por parte de entidades competentes, como o INFARMED e a Agência Europeia do Medicamento (EMA), que monitorizam de forma contínua a segurança e eficácia dos medicamentos comercializados (80).

Tabela 8. Exemplos de benefícios e riscos associados ao tratamento com somatropina.

Benefícios fisiológicos	Riscos e efeitos adversos
Promoção do crescimento linear: estimula a proliferação de células ósseas, cartilagíneas e musculares.	Resistência à insulina e hiperglicemia que, raramente, pode levar ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2.
Aumento da massa magra por estímulo da síntese proteica. Diminuição da massa gorda ao promover a lipólise.	Complicações ortopédicas devido ao crescimento rápido.

(77, 79, 81)

4. Conclusão

No contexto do défice da GH e da utilização de terapêuticas específicas, como a administração de rhGH, o papel do farmacêutico revela-se essencial. Para além da importância da vertente técnica, existe também uma dimensão humana associada ao acompanhamento do doente. Na farmácia comunitária, o farmacêutico é frequentemente o profissional de saúde mais próximo e acessível, tornando-se aquele a quem o utente recorre para esclarecer dúvidas e obter orientação sobre a utilização correta dos medicamentos.

Assim, cabe-nos a nós, enquanto farmacêuticos, garantir que a adesão à terapêutica é adequada, assegurando que o doente compreende a importância do tratamento. Neste caso em particular, por se tratar de um medicamento injetável, é fundamental reforçar práticas seguras, como a variação dos locais de injeção, de forma a prevenir complicações como a lipodistrofia (81). Outro ponto importante consiste em reforçar as condições de conservação, recordando que se trata de um produto que deve ser armazenado num ambiente frio, entre 2ºC e 8ºC (77).

Por último, é essencial que o farmacêutico confirme que a informação transmitida pelos restantes profissionais de saúde foi devidamente compreendida, atuando como um elo entre a equipa médica e o utente. Através da educação para a saúde, do acompanhamento contínuo e da empatia, o farmacêutico comunitário contribui diariamente para o sucesso terapêutico e para a melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Conclusão global

O estágio curricular representa a fase final de um percurso académico de cinco anos, constituindo a oportunidade de aplicar, em contexto real, os conhecimentos adquiridos ao longo do curso. É nesta etapa que se identifica de forma concreta a realidade profissional do farmacêutico, sendo por isso essencial a vivência de diferentes contextos de prática. Neste caso, a divisão entre farmácia hospitalar (em França) e comunitária (em Portugal), permitiu uma visão comparativa e abrangente da profissão.

O estágio em farmácia hospitalar, realizado no âmbito do programa ERASMUS+, revelou-se particularmente enriquecedor. Proporcionou o contacto com um sistema de saúde e de ensino farmacêutico distinto do português, permitindo observar um modelo de formação mais prolongado e com forte componente prática. Esta experiência destacou também o impacto direto de um farmacêutico hospitalar na equipa multidisciplinar e na vida dos utentes, evidenciando a relevância clínica e humana da profissão.

Em farmácia comunitária, a experiência revelou-se mais desafiante, sobretudo pela responsabilidade associada ao contacto direto com o público. As inseguranças iniciais foram gradualmente superadas com a prática diária e com o reconhecimento da importância do farmacêutico como elemento acessível na promoção da saúde e orientação terapêutica dos utentes. Apesar do tempo limitado, esta componente evidenciou o papel essencial do farmacêutico na educação para a saúde e na adesão à terapêutica.

Por último, estes seis meses foram altamente enriquecedores para o culminar da minha formação, quer a nível pessoal quer profissional, reforçando a compreensão do papel do farmacêutico na sociedade. Seria, contudo, pertinente considerar a inclusão de uma componente de farmácia industrial nos estágios curriculares, de modo a proporcionar uma visão integrada das três áreas fundamentais da profissão. Tal abordagem contribuiria para uma escolha profissional mais informada e uma formação mais completa do futuro farmacêutico.

Ser farmacêutico é compreender que o fim da formação académica não representa o fim da aprendizagem, mas o início de um percurso de atualização constante ao longo da vida.

Bibliografia

1. Santé HAd. Rapport de certification CQSS-AP-HM/ Hôpital de la Timone. Saint-Denis la Plaine, France: Haute Autorité de Santé; 2024.

2. Li H, Li Q, Zheng Y, He S, Teng Y, Cao M, et al. Profiles and disparities of the global cancer and subtypes burden among adults aged 65 years and older: changing patterns in incidence and mortality, 1990–2021. Science Bulletin. 2025;70(7):1139-51.

3. Bennie M, Santa-Ana-Tellez Y, Galistiani GF, Trehony J, Despres J, Jouaville LS, et al. The prevalence of polypharmacy in older Europeans: A multi-national database study of general practitioner prescribing. British Journal of Clinical Pharmacology. 2024;90(9):2124-36.

4. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005;7(2):102-9.

5. Bittner V, Linnebur SA, Dixon DL, Forman DE, Green AR, Jacobson TA, et al. Managing hypercholesterolemia in adults older than 75 years without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association and the American Geriatrics Society. Journal of Clinical Lipidology. 2025;19(2):215-37.

6. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2024;42(14):1699-721.

7. Rees D, Gianferante DM, Kim J, Stavrou T, Reaman G, Sapkota Y, et al. Frequency of pathogenic germline variants in pediatric medulloblastoma survivors. Front Oncol. 2024;14:1441958.

8. Otth M, Weiser A, Lee SY, Rudolf von Rohr L, Heesen P, Guerreiro Stucklin AS, et al. Treatment of Medulloblastoma in the Adolescent and Young Adult Population: A Systematic Review. J Adolesc Young Adult Oncol. 2025;14(1):18-32.

9. Lambret CO. MEMMAT 1 (CLB) - étude clinique: traitement métronomique et anti-angiogénique ciblé pour enfants avec médulloblastome réfractaire ou en rechute [Internet]. [Available from: https://www.centreoscarlambret.fr/recherche-cancerologique/essais-cliniques/memmat-1-clb.

10. VIDAL. Thalidomide: substance monograph [Internet]. France: VIDAL; 2017 [Available from: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/thalidomide-5518.html.

11. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. Ther Adv Hematol. 2011;2(5):291-308.

12. Combe B. Thalidomide: new indications? Joint Bone Spine. 2001;68(6):582-7.

13. Gaikwad SS, Morales JO, Lande NB, Catalán-Figueroa J, Laddha UD, Kshirsagar SJ. Exploring paediatric oral suspension development: Challenges, requirements, and formulation advancements. International Journal of Pharmaceutics. 2024;657:124169.

14. HSE. Handling cytotoxic drugs in isolators in NHS pharmacies (MS37). London; 2015.

15. Medisca. ORA-Blend ® Flavored Suspending Vehicle [Available from: https://www.medisca.com/products/ora-blend-flavored-suspending-vehicle.

16. Kraft S, Johnson C, Tyler R. Stability of an extemporaneously prepared thalidomide suspension. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2012;69:56-8.

17. Geynisman DM, Meeker CR, Doyle JL, Handorf EA, Bilusic M, Plimack ER, et al. Provider and patient burdens of obtaining oral anticancer medications. Am J Manag Care. 2018;24(4):e128-e33.

18. Paolella GA, Boyd AD, Wirth SM, Cuellar S, Venepalli NK, Crawford SY. Adherence to Oral Anticancer Medications: Evolving Interprofessional Roles and Pharmacist Workforce Considerations. Pharmacy (Basel). 2018;6(1).

19. Streicher C, Daulange A. Implementation of pharmacist consultations as part of a multidisciplinary consultation program for patients with oral anticancer agent: A descriptive study. European Journal of Oncology Pharmacy. 2018;1(2).

20. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, Abdikarim A, Başgut B. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(8):1916-26.

21. Cott JM. Herb-drug interactions: focus on pharmacokinetics. CNS Spectr. 2001;6(10):827-32.

22. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? Cmaj. 2013;185(4):309-16.

23. Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. Curr Drug Metab. 2008;9(5):394-409.

24. INFARMED IP. Projeto de Proximidade - Relatório. Portugal: INFARMED; 2018.

25. Farmacêuticos Od. Dispensa em Proximidade Portugal: Conselho Nacional da Ordem dos Farmacêuticos; n.d. [Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/dispensa-proximidade/.

26. I.P. I. Norma Geral: Dispensa de medicamentos e produtos de saúde em proximidade. Portugal: INFARMED; 2024.

27. Farmacêuticos Od. Nova Norma Geral para dispensa de medicamentos em proximidade Portugal: Conselho Nacional da Ordem dos Farmacêuticos; 2024 [Available from: https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-para-dispensa-de-medicamentos-em-proximidade/.

28. Alexoudi A, Alexoudi I, Gatzonis S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review. Revue Neurologique. 2018;174(10):699-704.

29. Khan MS, Nasiripour S, Bopassa JC. Parkinson Disease Signaling Pathways, Molecular Mechanisms, and Potential Therapeutic Strategies: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2025;26(13).

30. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019;39(1):31-59.

31. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet. 2014;384(9949):1196-205.

32. Riederer P, Strobel S, Nagatsu T, Watanabe H, Chen X, Löschmann PA, et al. Levodopa treatment: impacts and mechanisms throughout Parkinson's disease progression. J Neural Transm (Vienna). 2025;132(6):743-79.

33. Campbell NR, Rankine D, Goodridge AE, Hasinoff BB, Kara M. Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. Br J Clin Pharmacol. 1990;30(4):599-605.

34. Campbell NR, Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. Clin Pharmacol Ther. 1989;45(3):220-5.

35. Bohbot JD, Dickens JC. Insect repellents: modulators of mosquito odorant receptor activity. PLoS One. 2010;5(8):e12138.

36. Islam J, Zaman K, Duarah S, Raju PS, Chattopadhyay P. Mosquito repellents: An insight into the chronological perspectives and novel discoveries. Acta Tropica. 2017;167:216-30.

37. Alpern JD, Dunlop SJ, Dolan BJ, Stauffer WM, Boulware DR. Personal Protection Measures Against Mosquitoes, Ticks, and Other Arthropods. Medical Clinics of North America. 2016;100(2):303-16.

38. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. Cmaj. 2003;169(3):209-12.

39. Van Roey K, Sokny M, Denis L, Van den Broeck N, Heng S, Siv S, et al. Field evaluation of picaridin repellents reveals differences in repellent sensitivity between Southeast Asian vectors of malaria and arboviruses. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(12):e3326.

40. Moore SJ, Mordue AJ, Logan JG. Insect Bite Prevention. Infectious Disease Clinics of North America. 2012;26(3):655-73.

41. Tavares M, da Silva MRM, de Oliveira de Siqueira LB, Rodrigues RAS, Bodjolle-d'Almeida L, dos Santos EP, et al. Trends in insect repellent formulations: A review. International Journal of Pharmaceutics. 2018;539(1):190-209.

42. Colucci B, Müller P. Evaluation of standard field and laboratory methods to compare protection times of the topical repellents PMD and DEET. Sci Rep. 2018;8(1):12578.

43. Carroll SP, Venturino J, Davies JH. A Milestone In Botanical Mosquito Repellents: Novel PMD-Based Formulation Protects More Than Twice As Long As High-Concentration Deet and Other Leading Products. Journal of the American Mosquito Control Association. 2019;35(3):186-91.

44. Institute NC. Definition of histiocytosis [Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/histiocytosis.

45. Azzam SH, Kassem S, Bushager F, Michael J, Hartstein ME, Shalamaev Y, et al. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: pediatric case series. Can J Ophthalmol. 2025;60(3):e429-e35.

46. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood. 2016;127(22):2672-81.

47. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. Development. 2013;140(12):2463-7.

48. Jaitley S, Saraswathi T. Pathophysiology of Langerhans cells. J Oral Maxillofac Pathol. 2012;16(2):239-44.

49. Guo Y, Pan W, Liu S, Shen Z, Xu Y, Hu L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). <td data-col-size="sm" data-end="935" data-start="912"><strong

data-end="925" data-start="914"><td data-col-size="md" data-end="1022" data-start="935">Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;19:<td data-col-size="sm" data-end="1157" data-start="34"><td data-col-size="md" data-end="244" data-start="">997-2007.

50. Galluzzo Mutti L, Picarsic J. Updates on Langerhans cell histiocytosis and other histiocytosis in children: invited review-challenges and novelties in paediatric tumours. Virchows Arch. 2025;486(1):189-204.

51. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. La Revue de Médecine Interne. 2015;36(10):658-67.

52. Morrison DK. MAP kinase pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(11).

53. Minkov M, Sterlich K. Childhood Langerhans Cell Histiocytosis: Epidemiology, Clinical Presentations, Prognostic Factors, and Therapeutic Approaches. In: Valarmathi MT, editor. Rare Diseases - Diagnostic and Therapeutic Odyssey. London: IntechOpen; 2021.

54. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018;78(6):1035-44.

55. référence Cd, APHP dHdlhT. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans). France; 2021.

56. CV T, SB R, BC P. Langerhans Cell Histiocytosis 2024 [StatPearls [Internet]:[Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430885/.

57. Europeia C. Monografia de Cotellic® (cobimetinib) 2017 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137622/anx_137622_pt.pdf.

58. Long Georgina V, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. New England Journal of Medicine.371(20):1877-88.

59. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clinical Cancer Research. 2021;27(19):5225-35.

60. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, Drill E, Buthorn J, Ki M, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature. 2019;567(7749):521-4.

61. Drugbank. Cobimetinib: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Online] [Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB05239.

62. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. Pharmaceutics. 2021;13(3).

63. Ontario CC. Monografia de Cobimetinib 2024 [Available from: https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs/cobimetinib.

64. SNS24. Crescimento infantil [Online] [Available from: https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/saude-da-crianca/crescimento-infantil/.

65. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. Growth Hormone & IGF Research. 2019;44:20-32.

66. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde IP. Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento [Online] [Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-nacional-para-a-normalizacao-da-hormona-do-crescimento-cnnhc-.

67. EJ B. Endocrine Regulation of Growth and Body Mass. In: WF B, EL B, editors. <li data-end="1164" data-start="1125"><p data-end="1164" data-start="1128">Medical Physiology <li data-end="1203" data-start="1165"><p data-end="1203" data-start="1168">. 3rd ed: Elsevier; 2017. p. 989-93.

68. JE B, MA T, L L, S S. Physiology, Growth Hormone. 2025.

69. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:35.

70. Tian M, Qi Y, Zhang X, Wu Z, Chen J, Chen F, et al. Regulation of the JAK2-STAT5 Pathway by Signaling Molecules in the Mammary Gland. Front Cell Dev Biol. 2020;8:604896.

71. Hage C, Gan HW, Ibba A, Patti G, Dattani M, Loche S, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(10):608-24.

72. Clinic C. Growth Hormone Deficiency (GHD): Symptoms & Treatment [Online] 2022 [Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23343-growth-hormone-deficiency-ghd.

73. Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J. 2006;82(963):24-30.

74. INFARMED. Somatropina – Anexos I a IV: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [Online]; 2012 [Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1886316/Somatropina_Anexos.pdf/51e339c2-b236-4f26-af85-0cc18e32d1da?version=1.0.

75. Gupta V, Lee M. Growth hormone in chronic renal disease. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):195-203.

76. Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. Jornal de Pediatria (Versão em Português). 2019;95:23-9.

77. Europeia C. Omnitrope, INN-somatropin: Anexo I – Resumo das Características do Medicamento.

78. L S, NS K. Turner Syndrome [Online]. StatPearls.

79. FDA. Omnitrope® (somatropin [rDNA origin]) Cartridges and for Injection: Full Prescribing Information. 2009.

80. INFARMED. Documentação e informação: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; [Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao.

81. DrugBank. Somatotropin: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Online] [Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00052.

Anexos

Annex 1. Preparation sheet for the thalidomide oral suspension, completed in the hospital pharmacy.

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille Hôpitaux TIMONE Service Pharmacie	FICHE DE FABRICATION Préparation magistrale non stérile THALIDOMIDE Suspension buvable 20 mg/mL	

THALIDOMIDE SUSPENSION BUVABLE DOSAGE : 20 MG/ML NOM DU PATIENT : N° REGISTRE PREPARATION : N° ORDONNANCIER DISPENSATION : N° DE LOT : PERIME LE : SERVICE :	ETIQUETTE « Respecter les doses prescrites » Conserver entre +2°C & +8°C, à l'abri de la lumière Péremption 35 jours « Agiter avant utilisation »

FORMULE

	Thalidomide 50 mg gélule	Ora-Blend®	Flacons verre brun 30 mL
Quantité ou volume	**20 gélules**	**QSP 50 mL**	
Numéro de lot			
Date de péremption			
Contrôle des volumes ou ticket de pesée			
Nom/ Prénom			

Contrôle homogénéité :

Prérequis : Utiliser des matières premières réservées à cette préparation ou les déconditionner avant de les rentrer dans l'isolateur, habillage préparateur et contrôleur conformément aux procédures (charlotte, surblouse, gants et masque FFP2), protéger les paillasses du préparatoire avec des champs.

Préparation de cytotoxique à réaliser dans l'isolateur non stérile - Utiliser le matériel réservé à l'isolateur non stérile.

Prendre 20 gélules de Thalidomide 50 mg, les ouvrir une par une et verser le contenu dans un mortier. Triturer à l'aide d'un pilon jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

Mélanger par retournement le flacon d'Ora-Blend® avant chaque utilisation. Verser la quantité nécessaire d'Ora-Blend® dans un flacon en verre brun de 60 mL étiqueté, qui sera ensuite rentré dans l'isolateur. Ajouter une faible quantité d'Ora-Blend® à la poudre de thalidomide pour former une pâte. Triturer tout en ajoutant progressivement l'Ora-Blend® jusqu'à ajouter la moitié de l'Ora-Blend® nécessaire. Transvaser le mélange obtenu dans l'éprouvette graduée. Rincer le mortier avec un peu d'Ora-Blend® et transférer le tout dans l'éprouvette. Répéter l'opération afin de faire 3 rinçages au total.

Compléter à 50 mL avec l'Ora-Blend®. Faire contrôler le volume.

Mettre un parafilm sur l'éprouvette et mélanger par retournement 10 fois. Faire contrôler l'homogénéité.

Conditionner dans 2 flacons en verre brun de 30 mL. Faire un échantillon de 2 mL dans un flacon verre brun de 30 mL. Fermer et étiqueter les flacons. Double emballer chaque flacon individuellement dans un sachet avant la sortie de l'isolateur.

Nettoyage du matériel dans le lave-instrument, (ne pas mettre d'autre vaisselle), identifier le cycle de lavage en cours par une affiche. A la fin du cycle de lavage ranger le matériel dans le placard réservé à cet effet.

Nettoyage de toutes les surfaces et équipements (balance…) ayant été utilisés.

Nettoyage de l'isolateur après chaque préparation : Cf procédure : S:\TimoPharma\ASSURANCE QUALITE VERSION EN COURS (version 2)\Secteur PREPARATOIRE\PROCEDURES OPERATOIRES\MANUEL ASSURANCE QUALITE\PREPARATOIRE ZONE NON STERILE

Péremption 35 jours. Conserver entre +2°C & +8°C, à l'abri de la lumière.

Excipients à effet notoire présents dans la préparation : Carboxymethylcellulose sodique, croscarmellose sodique, isomalt, sodium stéaryl fumarate, saccharose, glycérol, sorbitol, phosphate sodium, sorbate potassium.

Péremption Ora-Blend® 60 jours après ouverture.

MATERIEL A UTILISER

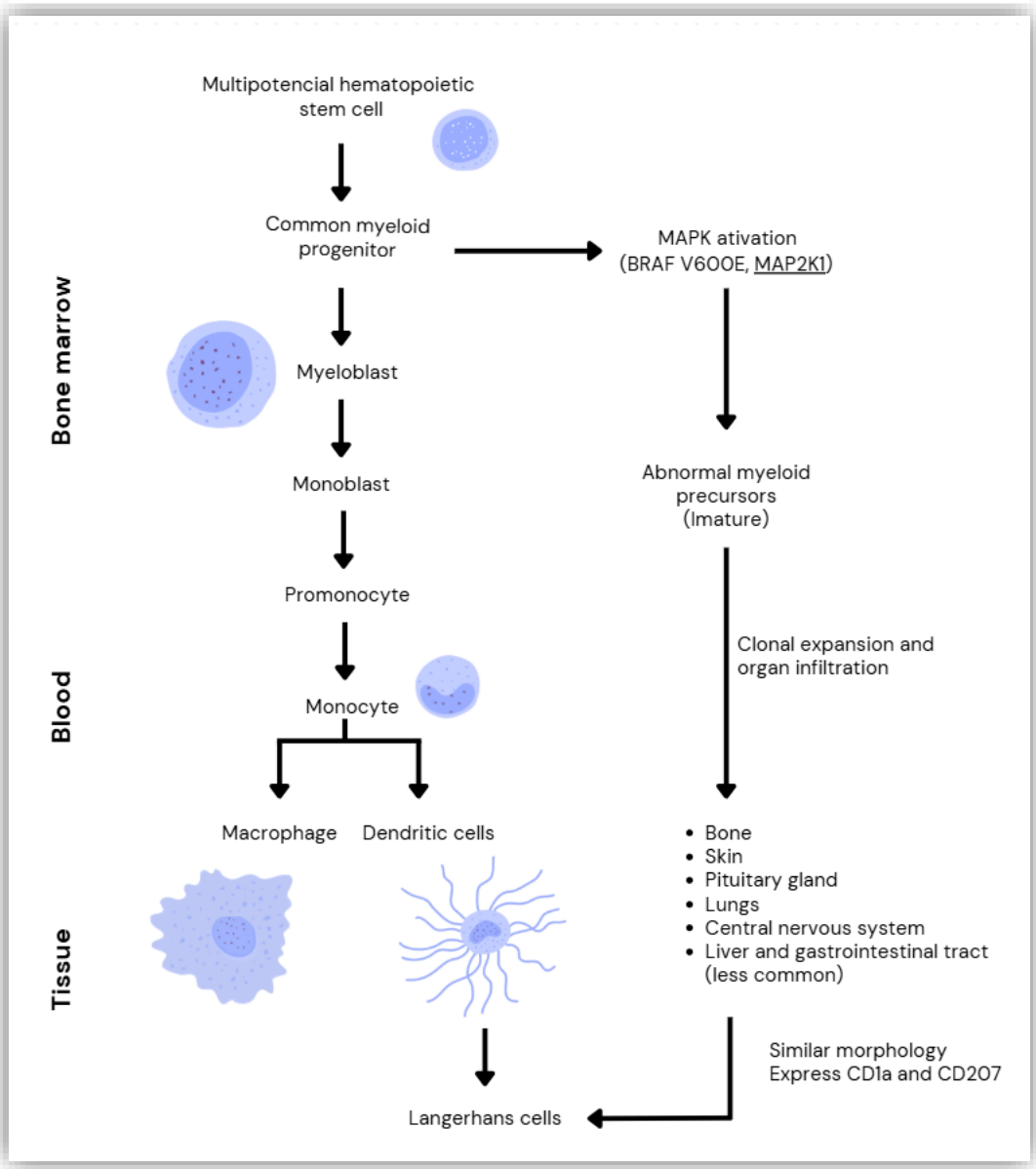
1 mortier, 1 pilon, 1 bécher, 1 éprouvette de 250 mL, 1 entonnoir, flacons verre brun de 30 mL avec bouchon, parafilm

PREPARATION REALISEE PAR		PREPARATION CONTROLEE PAR	
Nom		Nom	
Signature		Signature	

Anexo 2. Lista das formações assistidas na Farmácia Porto.

Data	Entidade Promotora	Produto/Gama de Produtos
13/05	Elgydium	Todos os produtos
20/05	Uriach	Depuralina
28/05	Wise	Moskout, Kellocell
16/06	-	Viterra, Compeed
27/06	Absorvit	Todos os produtos
30/06	Aboka	Grintuss, Melilax
3/07	Tilman	Flexofytol, stressfytol, Antimetil; Systelle, Calmiderm
10/07	Bauerfeind	Todos os produtos
14/07	Cantabria	Suplementos para queda de cabelo (Cistitone Forte BD) Champôs anti-queda (Folstim)

Annex 3. Schematic overview of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), illustrating the origin from hematopoietic precursors, clonal expansion, and systemic dissemination of mutated cells.



Annex 4. Detailed preparation sheet for cobimetinib capsules, completed in the hospital pharmacy.

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille Hôpitaux TIMONE Service Pharmacie	FICHE DE FABRICATION – PREPARATION MAGISTRALE **GELULES de COBIMETINIB 8 mg**	

GELULES : COBIMETINIB **DOSAGE** : 8 mg **N° DE LOT** : **NOM DU PATIENT** : **NOMBRE DE GELULES** : 30 **N° REGISTRE PREPARATION** : **N° ORDONNANCIER DISPENSATION** : **SERVICE** : **PERIME LE** :	**ETIQUETTE** **Liste I** **Péremption 30 jours**

FORMULE

	Matière première	Excipient	Colorant	GELULES (enveloppe) *Choisir le calibre*		
				Calibre	Volume d'une gélule (ml)	Poids de la gélule vide (g)
Produit utilisé Nom + dosage	COBIMETINIB 20MG CPR (COTELLIC)	CELLULOSE MICROCRISTALLINE à déconditionner	ROUGE CARMIN à déconditionner	☒ 4	0.21	0.0385
				☐ 3	0.30	0.0485
Quantité	12 comprimés	Volume total (PA + excipient) = Nb de gélules multiplié par le volume gélule vide	Une faible quantité pour obtenir une coloration homogène	☐ 2	0.37	0.0607
				☐ 1	0.50	0.0753
				☐ 0	0.68	0.0888
			Contrôle homogénéité :	☐ 00	0.91	0.1181
		30 X 0,21 = 6,3 mL		☐ 000	1.45	0.1645
Numéro de lot						
Date de péremption						
Contrôle des volumes et nombre de comprimés						
Nom/Prénom du contrôle						

CALCUL TOTAL POUDRE (PA + excipient) pour le contrôle d'uniformité de masse Capstool

Poids éprouvette pleine Poids éprouvette vide	Poids total de la poudre = (poids éprouvette pleine – poids éprouvette vide)	Pois moyen d'une gélule = (poids de poudre / nombre de gélules) + poids de la gélule vide
Tickets de pesée		

MODE OPERATOIRE

Prérequis : Utiliser des matières premières réservées à cette préparation ou les déconditionner avant de les rentrer dans l'isolateur, habillage préparateur et contrôleur conformément aux procédures (charlotte, surblouse, gants et masque FFP2), protéger les paillasses du préparatoire avec des champs.
Préparation de cytotoxique à réaliser dans l'isolateur non stérile - Utiliser le matériel réservé à l'isolateur non stérile.
1/ Broyer les comprimés de Cobimetinib 20 mg (Cotellic) en une fine poudre.
2/ Mettre un fond de cellulose dans l'éprouvette, ajouter la poudre de Cobimetinib et compléter avec la cellulose jusqu'au volume souhaité.
3/ Faire peser l'éprouvette pleine par le contrôleur.
4/ Transvaser le contenu de l'éprouvette dans le mortier, ajouter une faible quantité de rouge carmin, mélanger jusqu'à obtenir une couleur homogène.
5/ Faire peser l'éprouvette vide par le contrôleur.
6/ Monter le gélulier et remplir les gélules.
7/ Peser 20 gélules pour le contrôle de l'uniformité de masse. Mettre en sachet Liste I, comptage de gélules avec le contrôleur et le pharmacien qui va libérer le lot, étiqueter.
Nettoyage du matériel dans le lave-instrument, (ne pas mettre d'autre vaisselle), identifier le cycle de lavage en cours par une affiche
Nettoyage de toutes les surfaces et équipements (balance…) ayant été utilisés.
Nettoyage de l'isolateur après chaque préparation : Cf procédure : S:\TimoPharma\ASSURANCE QUALITE VERSION EN COURS (version 2)\Secteur PREPARATOIRE\PROCEDURES OPERATOIRES\MANUEL ASSURANCE QUALITE\PREPARATOIRE ZONE NON STERILE

CAPSTOOL	Lot accepté ☐	Lot refusé ☐
Préparation réalisée par	**Préparation contrôlée par**	
Nom	**Nom**	
Signature	**Signature**	

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt