

Artigo original

Pneumonia na infância.

Pneumonia in children.

*Márcia G.A. Galvão¹, Marilene Augusta R. Santos².***RESUMO**

A pneumonia (PN) é altamente prevalente no mundo, e uma das principais causas de morte em menores de cinco anos em regiões menos desenvolvidas. Realizou-se revisão não sistemática da literatura, principalmente baseada em revistas da base Medline. Não há unanimidade quanto à definição da doença. Entretanto, esta pode ser identificada a partir de critérios clínicos simplificados definidos pela OMS. O quadro clínico típico de PN comum em crianças mais velhas nem sempre se manifesta em menores de cinco anos. A radiografia de tórax é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, apesar das limitações desse exame. Em geral, os casos mais graves de PN associam-se a infecção bacteriana. A amoxicilina é o tratamento de eleição. O controle da desnutrição, melhoria das condições ambientais e acesso à imunização são as principais medidas de prevenção da PN. O desenvolvimento de diretrizes para o manejo da doença deve ser estimulado para favorecer o controle da PN.

Descritores: pneumonia, diagnóstico, tratamento, criança.

ABSTRACT

Pneumonia (PN) is a major cause of death in developing countries and of morbidity all over the world. It can be defined by simple clinical features, using the WHO strategy, or with the addition of other clinical features and chest radiographic findings. Sometimes these features can not be identified in young children. Chest radiography is accepted as the reference standard for PN diagnosis. Nevertheless, contradictory results were found when the relationship between respiratory signs and radiographic features of pneumonia was examined. In general, the cases of severe PN are associated with bacterial infection. Amoxicillin is recommended as the first line of therapy for PN in children under five years of age. Environmental and nutritional measures to protect children, especially in developing regions, as well as universal immunization are among the most important prevention steps. Finally, regional guidelines for PN management should be developed, refined over time, and used by those responsible for children in health care assistance.

Keywords: pneumonia, diagnosis, treatment, child.

INTRODUÇÃO

A pneumonia (PN) é a principal causa de morte em crianças. É uma doença frequente em todo o mundo, afetando principalmente, e com maior gravidade, a população pediátrica de países em desenvolvimento.¹⁻³ Estima-se que seja responsável por mais dois milhões de óbitos anuais em menores de cinco anos.³ Esse número pode ser ainda maior, se considerarmos os óbitos domiciliares e aqueles sem um diagnóstico estabelecido. Aproximadamente 90% dessas mortes ocorrem em países em desenvolvimento, sendo 50% delas no continente africano. Nos países desenvolvi-

dos, apesar da baixa mortalidade, a morbidade por PN também é elevada.⁴ Na Europa e na América do Norte, a incidência anual é de 34 a 40 casos, para 1000 crianças menores de cinco anos. Comparativamente, tal incidência é mais elevada do que a encontrada em outros grupos etários, exceto, talvez, em indivíduos entre 70 e 80 anos.^{5,6}

Com o objetivo de reduzir a frequência de mortes na infância, incluindo as causadas por PN, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu uma estratégia baseada em sinais clínicos simplificados, mas que permitem a identificação e o tratamento precoce da

1. Pediatra. Secretaria Municipal de Saúde. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Pediatra. Secretaria Municipal de Saúde. Doutora em Pesquisa Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Márcia G.A. Galvão. Av. Ayrton Senna, 250, sl. 205, Barra da Tijuca, CEP 22793-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: marciag@uninet.com.br.

doença. Para tanto, estudos sobre sinais, sintomas e parâmetros indicativos de gravidade têm sido conduzidos, principalmente em regiões em desenvolvimento. De acordo com a OMS, a identificação e o tratamento dos casos de PN poderiam ser feitos, tanto por profissionais médicos, quanto não médicos, em locais onde tal seja permitido.⁷ Recomenda-se sua aplicação em regiões onde a mortalidade infantil ultrapasse 40/1.000 nascidos vivos e onde não se possa garantir o acesso à assistência médico-hospitalar e a exames complementares. A OMS recomenda, ainda, que a PN bacteriana seja o objetivo central na abordagem das infecções respiratórias agudas. Tal ênfase justifica-se pelo fato de a maioria dos casos fatais serem de origem bacteriana.^{8,9}

Em um estudo de metanálise, Sazawal e Black¹⁰ destacam que a aplicação dessa estratégia foi capaz de reduzir a mortalidade total em 24% (IC95%:14-33%) e, em 36% (IC95%: 20-48%), a mortalidade por PN, em menores de cinco anos, em países em desenvolvimento, cuja mortalidade infantil situava-se acima de 90 por 1.000 nascidos vivos.¹⁰

O custo de reduzir as mortes por PN é relativamente baixo. As vidas de cerca de 600.000 crianças poderiam ser salvas, a cada ano, apenas com o uso de antibióticos, a um valor de 600 milhões de dólares. Em regiões menos desenvolvidas, como o sul de Ásia e África subsaariana, os valores empregados com esse tratamento poderiam ser ainda menores.¹

Apesar das intervenções efetivas para redução das mortes por PN serem conhecidas há mais de dez anos, sabe-se que apenas metade das crianças com PN recebe tratamento adequado. Dados do início da década de 1990 apontam que menos de 20% das crianças com PN recebiam antibióticos.¹

O presente estudo de revisão foi elaborado com o objetivo de contribuir para aprimorar a qualidade da atenção prestada à criança com PN comunitária, seja pelo uso da estratégia da OMS quando indicado, ou pelo emprego de outros recursos assistenciais e diagnósticos mais sofisticados, quando disponíveis.

DEFINIÇÃO

A definição de PN é muito variável.^{2,4,5} Classicamente, define-se como uma infecção aguda do parênquima pulmonar. Cursa com uma inflamação do espaço alveolar, que pode comprometer a troca gasosa. Comumente, esta inflamação resulta da invasão de bactérias, vírus ou fungos, embora também possa resultar de uma lesão química. Geralmente, a doença inicia-se por uma colonização do nasofaringe, seguida de disseminação até as vias aéreas inferiores. Pode, ainda, decorrer de complicações de outras infecções respiratórias das vias aéreas inferiores, tais como bronquiolite e laringotraqueobronquite, de disseminação hematogênica ou de aspiração do agente infeccioso. Considera-se PN comunitária aquela diagnosticada em paciente sem história prévia de hospitalização nos 14

dias anteriores ao início das manifestações clínicas. Em crianças hospitalizadas, considera-se PN comunitária aquela em que as primeiras manifestações surgem em pacientes com menos de quatro dias de internação.^{5,11}

Nos países desenvolvidos, a PN pode ser, também, definida pela ocorrência de febre, sintomas respiratórios agudos ou ambos, acompanhados por imagem radiográfica de infiltração parenquimatosa. Esta definição suscita discordâncias, pela superposição de características com a bronquiolite.⁵ Nas regiões em desenvolvimento, a expressão "infecção respiratória aguda do trato inferior" tem sido usada, preferencialmente, como um reflexo da dificuldade de obtenção da radiografia de tórax. Para esses casos, a OMS propõe, não uma definição, mas o uso de sinais clínicos para a identificação da doença: tosse e/ou dificuldade para respirar, acompanhados de frequência respiratória (FR) elevada, de início agudo, muito embora tais parâmetros também se superponham às manifestações de bronquiolite, condição clínica frequente em lactentes.^{7,12}

ETIOLOGIA

Diversos agentes, como bactérias, vírus, microorganismos atípicos e fungos, podem causar PN. Nas regiões menos desenvolvidas, o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* são importantes causadores de PN na infância e frequentemente são relacionados aos casos fatais da doença. Também na Europa e América do Norte, as bactérias estão associadas aos casos graves e complicados de PN na infância.^{4,8}

O *S. pneumoniae* causa 27 a 50% dos casos de pneumonia comunitária. Os vírus respondem por 40% dos casos de PN comunitária que levam à hospitalização, principalmente em menores de dois anos.^{4,13-15}

A PN mista, causada pela associação de bactérias e vírus, tem sido identificada com frequência.^{6,16,17} É possível que essa associação decorra da lesão tecidual provocada pela infecção viral, predispondo a infecção bacteriana secundária e PN mais grave. As infecções bacterianas também podem predispor a doenças virais. Independentemente de qual seja o patógeno primário ou secundário, as infecções mistas têm efeitos aditivos, resultando em doença grave.⁸

A correlação com o grupo etário também deve ser considerada quando se pesquisa o agente etiológico. Em recém-nascidos, os microorganismos mais comuns são *Streptococcus* do grupo B, bactérias entéricas Gram negativas, citomegalovírus, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* e *Chlamydia trachomatis*.

Em lactentes, predominam: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, influenza, adenovírus e metapneumovírus. Organismos menos comumente encontrados nessa faixa etária incluem: *Bordetella pertussis* e *Pneumocystis jiroveci*.

Em pré-escolares, destacam-se: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* e *M. tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, influenza, adenovírus e metapneumovírus. Menos comumente, a PN pode ser causada pelo *C. pneumoniae*.

Entre os escolares, predominam: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* e as viroses respiratórias.⁴

QUADRO CLÍNICO

Duas apresentações clássicas são descritas para a PN. A PN típica usualmente cursa com febre, calafrios, dor pleurítica e tosse produtiva. Dor torácica e dor abdominal também podem estar presentes. Por outro lado, na PN atípica, observa-se um início gradual das manifestações, que pode levar dias ou mesmo semanas. Dor de cabeça, febre, mal-estar, tosse seca e febre baixa são as queixas mais frequentes. Entretanto, nem sempre esse quadro se manifesta claramente, principalmente em menores de cinco anos.^{7,11}

Tosse, dificuldade para respirar e FR elevada são os critérios recomendados pela OMS para a identificação da doença. Outras manifestações de PN incluem crepitações e diminuição do murmúrio vesicular. Em crianças maiores e nos adolescentes, pode ser mais fácil verificar a ocorrência de crepitações, sopro tubário, submacicez e frêmitos. Apesar da dificuldade na identificação desses sinais na infância, a ausculta cuidadosa com estetoscópio de tamanho adequado pode revelar a presença de crepitações, mesmo em crianças mais jovens.⁷

A tiragem subcostal, sinal de gravidade segundo a estratégia da OMS, é uma indicação de internação. A presença de retrações subcostal ou supraesternal sugere gravidade, independente da aplicação, ou não, da estratégia proposta pela OMS. Outras manifestações de gravidade indicativas de internação são: saturação de oxigênio abaixo de 92%, cianose, que expressa uma manifestação tardia e grave de hipóxia, apnéia intermitente, estridor, recusa alimentar ou sinais de desidratação e problemas sociais que impossibilitem a família de observar e supervisionar o tratamento da criança.^{2,11}

DIAGNÓSTICO

A radiografia de tórax é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de pneumonia comunitária aguda. Entretanto, algumas dificuldades estão envolvidas em sua utilização. As radiografias obtidas nas fases mais precoces da doença podem não ser sugestivas com o diagnóstico. Por outro lado, são descritas alterações radiográficas, mesmo na ausência de sinais clínicos de PN.⁷

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o uso de critérios clínicos para identificação e classificação da PN. Os sinais clínicos utilizados para esse fim são: tosse e/ou dificuldade para respirar, acompanhada de FR elevada. Esta deve ser verificada durante um minuto completo e com a criança tranqüila. Consi-

dera-se FR elevada aquela que se mantém acima de 60 incursões por minuto, em menores de dois meses de idade, acima de 50, em crianças de 2 a 12 meses, e acima de 40, em crianças de 12 até 59 meses. A FR elevada tem sensibilidade de 74% e especificidade de 67% para o diagnóstico de PN, considerando-se a radiografia de tórax como o padrão-ouro. A estratégia da OMS recomenda, ainda, o uso da tiragem subcostal como sinal de identificação de gravidade da doença. Assim, a criança com tosse e/ou dificuldade para respirar e FR elevada, acompanhada de tiragem subcostal, deve ser hospitalizada. Contudo, a estratégia proposta pela OMS parece ter algumas limitações, visto que os sinais clínicos adotados podem estar presentes sem que haja uma comprovação radiográfica da doença. Esse fato é mais comum em regiões onde são frequentes os casos de sibilância relacionados às infecções virais, ou onde a prevalência de asma é elevada.^{18,20}

Quando é possível garantir ao paciente o acesso à assistência médico-hospitalar e a exames complementares, outros parâmetros podem também ser utilizados. Dentre eles, incluem-se as crepitações pulmonares e a diminuição do murmúrio vesicular. Embora a ausculta pulmonar seja um critério subjetivo, e por isso mesmo menos fidedigno, sua associação com os sinais preconizados pela OMS corrobora a hipótese diagnóstica de PN.⁷

A determinação do agente etiológico da PN também é uma tarefa difícil. Os métodos mais comumente usados incluem hemocultura, punção pulmonar, aspiração nasofaríngea e testes imunológicos no sangue e na urina. A positividade da hemocultura para bactérias patogênicas limita-se a 5 a 15%. Raramente as crianças são submetidas à punção pulmonar, por ser um método invasivo e associado a uma morbidade significativa. Amostras de secreções de vias aéreas inferiores também são de difícil obtenção nesse grupo etário. Além disso, culturas de secreções de vias aéreas superiores não devem ser utilizadas, visto que a flora que normalmente coloniza essa região pode incluir agentes causadores de PN, mas que podem não ser os agentes causadores do quadro individual.^{4,5,7}

Sinais e sintomas também podem ser úteis para o diagnóstico etiológico da PN. A presença de sibilância em lactentes sugere etiologia viral. Em crianças mais velhas, é sugestiva de infecção por *M. pneumoniae*. Febre, cefaléia e mialgia em crianças mais velhas também podem decorrer de infecção por *M. pneumoniae*. A presença de secreção ocular pode estar associada à infecção por *Chlamydia trachomatis*.^{4,5} Em regiões com alta prevalência de asma, como o Brasil, a presença de sibilância, independentemente da idade, pode ser uma manifestação dessa doença, muitas vezes em seu primeiro episódio.¹⁹

Deve-se destacar que a OMS não considera a identificação etiológica como essencial para o diagnóstico da PN em menores de cinco anos, já que, nos países em desenvolvimento, muitas crianças deixariam

de ser tratadas, em decorrência da escassez de exames complementares. Além disso, a confiabilidade dos dois parâmetros clínicos selecionados possibilita um diagnóstico seguro e um tratamento precoce, poupando, assim, muitas vidas.²⁰

TRATAMENTO

A antibioticoterapia por via oral é segura e eficiente para o tratamento de crianças com PN comunitária. A via parenteral deve ser reservada quando há impossibilidade de absorção oral desses medicamentos, como, por exemplo, pela ocorrência de vômitos. Outra indicação para a antibioticoterapia por via parenteral são os sinais e sintomas indicativos de PN grave.⁷

A amoxicilina é o antibiótico de escolha para pacientes menores de cinco anos. É uma medicação efetiva para a maioria dos agentes causadores de PN nesse grupo. Além disso, tem baixo custo reduzido e é bem tolerada. Alternativamente, podem ser utilizados amoxicilina combinada ao ácido clavulânico, cefaclor, eritromicina, claritromicina e azitromicina.^{4,7}

Considerando-se os agentes etiológicos, mais uma vez, a amoxicilina é indicada como antibiótico de primeira linha em crianças, de qualquer idade, em que o *S. pneumoniae* seja o agente etiológico mais provável. Os antibióticos macrolídeos podem ser usados na suspeita diagnóstica de PN por *Mycoplasma* ou *Chlamydia*.^{4,7}

A eficiência, o baixo custo e a boa tolerância fizeram com que também a OMS elege-se a amoxicilina como tratamento de primeira linha. O sulfametoxazol-trimetoprim e a eritromicina são designados antibióticos de segunda linha no tratamento dessa doença.²¹ Os casos de PN grave ou de doença muito grave fogem ao escopo dessa revisão. No entanto, citamos, em linhas gerais, as recomendações relativas à antibioticoterapia. Nos casos em que a antibioticoterapia venosa é necessária, a amoxicilina associada ao clavulanato, cefuroxima e cefotaxima incluem-se entre as medicações indicadas. Se dados microbiológicos sugerirem o *S. pneumoniae* como agente etiológico, a amoxicilina, ampicilina e penicilina podem ser usadas, isoladamente, por via endovenosa.⁷ A OMS também recomenda que os casos de PN grave ou doença muito grave sejam referidos às unidades hospitalares. Enquanto se aguarda a transferência, e se não for possível utilizar a via oral, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de cloranfenicol, ou penicilina G procaína, por via intra-muscular. Se não for possível transferir o paciente, a OMS recomenda, ainda, manter essas medicações, até que a criança tenha condições clínicas de receber o antibiótico oral apropriado e completar o tratamento.²¹

A emergência de cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina tem tido menos repercussão no tratamento da PN do que no da meningite. Observa-se alta frequência de recuperação com o uso de altas doses de antibióticos beta-lactâmicos.²² No caso de cepas mais resistentes, as cefalosporinas de segunda e ter-

ceira gerações (cefuroxima, cefotaxima e ceftriaxone) são mais eficientes que a ampicilina ou penicilina. Entretanto, altas doses de amoxicilina (80 a 100mg/Kg/dia) devem ser preferidas para o tratamento da PN em pacientes externos. O uso de inibidores da beta-lactamase não confere nenhuma vantagem, uma vez que o mecanismo de resistência não envolve esta enzima. A vancomicina raramente é indicada nas pneumonias pneumocócicas, mesmo nos casos graves.^{5,7}

Vários outros medicamentos são citados no tratamento da PN. Os analgésicos e antitérmicos podem ser usados para alívio da dor, febre e irritabilidade. Apesar de serem necessários novos estudos sobre o tema, esses medicamentos não parecem reduzir a gravidade ou duração da PN. Não há evidências para que se indique o uso de antitussígenos ou mucolíticos no tratamento da PN na infância.²³ A suplementação de zinco, em unidades onde a mortalidade é elevada, poderá reduzir a prevalência e a mortalidade pela doença, neste grupo etário.²⁴ A fisioterapia torácica não tem indicação na PN aguda na infância.²⁵

PREVENÇÃO

A OMS recomenda que os programas de imunização incluam quatro vacinas para a prevenção de PN, por seu potencial de reduzir, substancialmente, as mortes de menores de cinco anos: antissarampo, antipertussis, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada e antipneumocócica conjugada. Enfatiza, ainda, a necessidade de novos estudos para melhorar a qualidade das vacinas já existentes e para o desenvolvimento de novas vacinas contra agentes que até o momento não são imunopreveníveis, como o vírus sincicial respiratório. Algumas questões seguem como objeto de discussão e estudo. Dentre elas, destacamos a duração da imunidade após a vacinação e a substituição de sorotipos, no caso da vacina antipneumocócica.^{3,26}

Outras medidas, como o controle da desnutrição, melhoria das condições moradia e saneamento, redução da exposição a poluentes ambientais e acesso à imunização básica, também são fundamentais para a prevenção da PN.^{3,5}

CONCLUSÕES

A estratégia proposta pela OMS tem proporcionado um declínio na mortalidade por essa doença.²⁷ Apesar dos progressos alcançados na identificação e no tratamento da PN na infância, essa doença ainda é um desafio a enfrentar, principalmente nos países menos desenvolvidos. A construção e implementação de manuais e diretrizes regionais, considerando-se as especificidades locais, também devem ser estimuladas. Tais diretrizes não devem, entretanto, ser vistas de forma definitiva e estática. Devem ser permanentemente atualizadas, para responder às mudanças epidemiológicas e das condições das populações a quem se destinam. É preciso enfatizar que os esfor-

ços para melhorar as condições gerais de vida dessas populações não poderão ser substituídos por tratamentos e diretrizes diagnósticas. Além disso, não se deve perder de vista as necessidades dos pacientes

individualmente. O desenvolvimento de novos parâmetros que auxiliem no diagnóstico da doença e na elucidação dos agentes envolvidos é ainda necessário a todos os países.

REFERÊNCIAS

1. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006;368:1048-50.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryca J Dye CI. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;2:25-32.
3. WHO, UNICEF, the Hib Initiative, and Pneumo ADIP. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia. 2008. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596336_eng.pdf em março de 2009.
4. Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and Other Respiratory Infections, *Pediatr Clin N Am* 2009;56:135-56.
5. McIntosh, Kenneth. Community-Acquired Pneumonia in Children. *The New England Journal of Medicine* 2002;346:429-37.
6. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, Kaiser L, Krahenbuhl JD, Gehri M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]
7. British Thoracic Society of Standards of Care Committee [BTS] Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood *Thorax* 2002;57:i1-i24.
8. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infection in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl):S454-62.
9. Sachdev HPS, Mahajan SC, Garg A. Improving antibiotic and bronchodilator prescription in children presenting with difficult breathing: experience from an urban hospital in India. *Indian Pediatr* 2001 38:827-38.
10. Sazawal S, Black RE: Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3:547-56.
11. Toward Optimized Practice [TOP]. Diagnosis and Treatment of Community Acquired Pneumonia in Children. 2008. Disponível em www.tripdatabase.com em março de 2009.
12. Puumalainen T, Beatriz Quiambao B, Abucejo-Ladesma E, Lupisan S, Heiskanen-Kosma T, Ruutu P, Lucero MG, Nohynek H, Eric AF Simoes EAF, Riley I and the ARIVAC Research Consortium. Clinical case review: A method to improve identification of true clinical and radiographic pneumonia in children meeting the World Health Organization definition for pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2008, 8:95 doi:10.1186/1471-2334-8-95. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/95>.
13. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H,
14. Kallinen S, Sten M, Tarkiainen A, Rönberg P, Kleemola M, Mäkela PH, Leinonen M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
15. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, Abramo T, Leinonen M, McCracken GH Jr. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
16. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics
17. of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;
18. 113:701-7.
19. Shann F, Graaten M, Germer S, Linnemann V, Hazlett D, Payne R. Aetiology of pneumonia in children in Goroka Hospital, Papua New Guinea. *Lancet* 1984;2:537-41.
20. Ghafoor A, Nomani NK, Ishk Z, Zaidi SZ, Anwar F, Burney MI, Qureshi AW, Ahmad SA. Diagnoses of acute lower respiratory tract infections in children in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 8):S907-14.
21. Hazir T, Qazi S, Nisar YB, Ansari S, Maqbool S, Randhawa S, Kundi Z, Ashar R, Aslam S: Assessment and management of children aged 1-59 months presenting with wheeze, fast breathing, and/or lower chest indrawing; results of a multicentre descriptive study in Pakistan. *Arch Dis Child* 2004;89:1049-54.
22. Cunha AJ, Alves Galvão MG, Santos M. Wheezing and respiratory infections in Brazilian children: does a standard management work? *J Trop Pediatr* 2008 Dec 10 [Epub ahead of print].
23. Mac Cracken Jr GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924-8.
24. Ministério da Saúde [MS]. 1999. Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância. MS> Brasília.
25. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90.
26. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006088. DOI: 10.1002/14651858.CD006088.pub2.
27. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007;
28. 119:1120-30.
29. Paludo, C; Zhang, L; Lincho, C S; Lemos, D V; Real, G G; Bergamin, J. Chest physical therapy for children hospitalized with acute pneumonia: a randomized controlled trial. *Thorax* 2008;63:791-4.
30. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
31. Bryce J, Victora CG, Habicht JP, Black RE, Scherpbier RW; MCE-IMCI Technical Advisors. Programmatic pathways to child survival: results of a multi-country evaluation of Integrated Management of Childhood Illness. *Health Policy Plan* 2005;Suppl 1:i5-i17.