



## Caracterização clínica e epidemiológica da pneumonia adquirida na comunidade em crianças hospitalizadas na Ilha da Madeira

Francisco Silva<sup>1</sup>, Cristina Freitas<sup>1</sup>, Paula Fernandes<sup>2</sup>, Rute Gonçalves<sup>1</sup>, Conceição Freitas<sup>1</sup>, Sidónia Nunes<sup>1</sup>, Amélia Cavaco<sup>1</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital Central do Funchal.
2. Serviço de Patologia Clínica, Hospital Central do Funchal

### Resumo

**Introdução:** A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma importante causa de mortalidade pediátrica mundial, motivando um grande número de internamentos. Embora o tratamento empírico origine uma resposta favorável na maioria dos doentes, a identificação dum agente etiológico representa sempre um desafio.

**Objetivos:** Caracterizar a população pediátrica hospitalizada por PAC e avaliar o contributo dos exames de investigação etiológica (hemocultura e detecção de antigénios capsulares do *Streptococcus pneumoniae* no soro [sAgPnc]) no tratamento dos doentes.

**Métodos:** Estudo prospectivo, através de preenchimento de formulário, dos doentes admitidos no Serviço de Pediatria em 2008, por PAC.

**Resultados:** Obtivemos um total de 101 internamentos verificando-se a maior incidência antes dos 5 anos (53,5%). A cobertura vacinal para doença pneumocócica foi de 43,6%. Os primeiros sintomas ocorreram em média nos 2,3 dias prévios à admissão, com febre em 91,1% e tosse em 81,1%. A dificuldade respiratória/necessidade de oxigénio suplementar foi o critério de internamento mais utilizado (35,6%). A radiografia torácica mostrou em 82,2% um infiltrado lobar ou segmentar unilateral. Foi identificado um agente etiológico em 21,8% dos casos, 6,9% correspondendo ao *S. Pneumoniae* (serótipos 1, 7F). A sensibilidade da detecção de sAgPnc foi de 6,6%. A mortalidade por PAC foi de 2%, ocorrendo em crianças com comorbilidades. A duração média do internamento foi de 6,6 dias, com resposta favorável em 91,1%.

**Conclusão:** A vigilância clínica e epidemiológica é fundamental na adequação da profilaxia e tratamento da PAC. Infelizmente, os métodos de investigação etiológica mais comuns apresentam uma baixa sensibilidade, tendo-se mostrado que a detecção de sAgPnc tem pouca utilidade na PAC.

**Palavras-Chave:** pneumonia, antígenos, hemocultura, *Streptococcus pneumoniae*.

Acta Pediatr Port 2011;42(5):220-4

### Clinical and epidemiological characterization of community-acquired pneumonia in Madeira Island hospitalized children

#### Abstract

**Background:** Community Acquired Pneumonia (CAP) is a substantial cause of pediatric mortality worldwide, prompting a large number of hospitalizations. Although the empirical treatment leads to a favorable response in most patients, identifying a causative agent is always a challenge.

**Objectives:** To characterize the pediatric population hospitalized with CAP and assess the contribution of the etiologic investigation methods (blood culture and detection of pneumococcal capsular antigen in serum [sAgPnc]) for the treatment.

**Methods:** Prospective study of the patients hospitalized with CAP in the pediatric department during the year 2008.

**Results:** There were a total of 101 admissions, noting the higher incidence before age 5 (53.5%). Vaccination coverage for pneumococcal disease was 43.6%. The first symptoms occurred on average 2.3 days before admission with fever in 91.1% and cough in 81.1%. Breathing difficulty/need for supplemental oxygen was the commonest criterion for admission (35.6%). Chest radiography showed a unilateral lobar or segmental infiltrate in 82.2%. It was possible to identify an etiologic agent in 21.8%, with *S. Pneumoniae* being responsible for 6.9% (serotypes 1, 7F). The detection of sAgPnc sensibility was 6.6%. The CAP mortality was 2%, occurring in children with previous comorbidities. The average length of stay was 6.6 days, as 91.1% patients had a favorable response.

**Conclusion:** The clinical and epidemiological surveillance is essential in the adequacy of prophylaxis and treatment of CAP. Unfortunately, usual etiologic research methods present low sensitivities. It was shown that the detection sAgPnc is of little use in CAP.

**Key words:** pneumonia, antigens, blood culture, *Streptococcus pneumoniae*.

Acta Pediatr Port 2011;42(5):220-4

**Recebido:** 09.09.2010  
**Aceite:** 11.11.2010

**Correspondência:**  
Francisco Silva  
Serviço de Pediatria do Hospital Central do Funchal  
Av. Luís de Camões nº57  
9040-514 Funchal  
franciscoftsilva@hotmail.com

## Introdução

A pneumonia é a principal causa de mortalidade em crianças menores de cinco anos de idade, cerca de 19% em todo o mundo e 2% em Portugal<sup>1,2</sup>. Na Europa, a incidência anual de pneumonia em crianças menores de cinco anos é estimada em 34-40/1000, diminuindo para 7/1000 em adolescentes entre os doze a quinze anos de idade<sup>3</sup>. A incidência anual de internamentos por pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em Portugal é estimada em 30/1000<sup>4</sup>. A PAC, apesar de ocorrer durante todo o ano, tem uma incidência maior nos meses mais frios. Esta particularidade é atribuída à maior aglomeração de indivíduos em espaços mais fechados, permitindo a maior transmissão de gotículas infectadas<sup>3</sup>.

Os factores de risco associados a maior gravidade são vários e incluem comorbilidades como a cardiopatia congénita, a fibrose quística, a asma, as doenças neuromusculares, o refluxo gastroesofágico e as imunodeficiências primárias<sup>3</sup>.

O diagnóstico de PAC implica a presença de febre e/ou semiologia aguda do tracto respiratório inferior associada a um infiltrado parenquimatoso na radiografia torácica. Implica ainda que o doente não tenha estado internado na semana anterior ao diagnóstico ou, quando surge em contexto de internamento, ocorra nas primeiras 48 horas<sup>4</sup>.

Os lactentes e crianças com sintomas respiratórios ligeiros a moderados podem ser tratados com segurança em ambulatório, reservando-se o internamento para os casos mais graves: idade inferior a quatro meses; dificuldade respiratória significativa e/ou necessidade de oxigénio suplementar; aspecto tóxico; pneumonia multifocal; complicações radiológicas; doença subjacente; má resposta à terapêutica iniciada em ambulatório; impossibilidade de fazer terapêutica oral; e, motivos sociais<sup>4,5</sup>. A transferência para a unidade de cuidados intensivos deve ocorrer em situações de dificuldade em manter uma SaO<sub>2</sub> > 92% com FiO<sub>2</sub> > 60%; choque; agravamento da taquipneia e taquicardia com evidência de dificuldade respiratória acentuada e exaustão, independentemente do valor de PaCO<sub>2</sub>; apneia recorrente ou bradipneia irregular<sup>5</sup>.

A realização de exames complementares de diagnóstico é indicada nos doentes com necessidade de internamento. Assim, enquanto a radiografia torácica define a extensão e presença de complicações (derrame pleural, abscesso, pneumotocelo), o estudo laboratorial procura discriminar entre etiologia bacteriana e viral<sup>3,4</sup>.

A identificação de um agente etiológico na PAC é particularmente difícil em idade pediátrica, não sendo possível em cerca de 20 a 60% dos casos<sup>5,6</sup>. Sabemos que os vírus (vírus sincicial respiratório, vírus *parainfluenza*, adenovírus) são os principais responsáveis pela PAC em crianças até aos cinco anos, enquanto nas crianças maiores a causa bacteriana é a mais frequente (*Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*)<sup>3-5</sup>. A coinfeção por vários agentes é frequente em cerca de 8-40% dos pacientes hospitalizados<sup>4</sup>. Segundo um estudo, a coinfeção vírus-bactéria pode ser encontrado em 30% dos doentes, por vários vírus em 13% e por duas estirpes bacterianas em 7%<sup>7</sup>.

O *Streptococcus pneumoniae* é o agente bacteriano mais frequente em todas as idades, porém em apenas 5-10% dos casos é isolado em hemocultura<sup>5</sup>. A detecção de antígenos capsulares do pneumococo pode ser aplicado em diferentes líquidos biológicos permitindo o diagnóstico rápido, embora a sua utilização não seja consensual. Alguns estudos referem sensibilidades entre 36-50%, quando aplicada no líquido pleural ou no soro, mencionando a sua utilidade mesmo após o início da antibioterapia<sup>8,9</sup>.

O tratamento da PAC em pediatria é baseado na idade do doente, na clínica, nos dados epidemiológicos, sendo a orientação pelos exames auxiliares ao diagnóstico dependente da gravidade da doença e necessidade de hospitalização<sup>10</sup>.

## Objectivos

Os objectivos deste estudo foram caracterizar clínica e epidemiologicamente a população pediátrica hospitalizada por PAC, calcular a sensibilidade da hemocultura e da detecção de antígenos capsulares do pneumococo no soro (sAgPnc) e avaliar o contributo destes exames de investigação etiológica no tratamento.

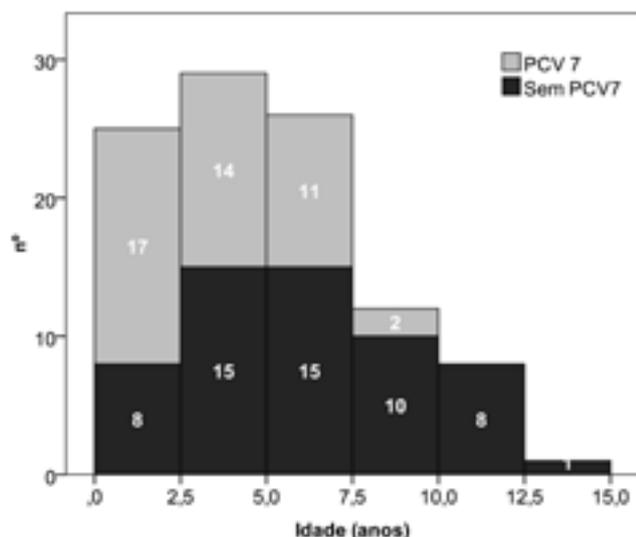
## Material e métodos

Estudo prospectivo dos doentes internados por PAC no Serviço de Pediatria em 2008, com idade inferior a catorze anos, excluindo os doentes com Fibrose Quística. A investigação etiológica incluiu uma colheita para hemocultura em todos os doentes. As serologias para os vírus respiratórios, para *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia spp.* foram determinadas atendendo à idade e padrão radiológico. A detecção de sAgPnc (Pastorex® *Meningitis*) decorreu atendendo à clínica de infecção bacteriana e presença de infiltrado alveolar/segmentar na radiografia torácica. No primeiro dia de internamento foi preenchido um formulário, com dados clínicos e laboratoriais, e consentimento informado. Todos os dados colhidos foram processados pela aplicação SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Resultados

No ano de 2008 foram admitidas 101 crianças por PAC. A distribuição foi igual entre os sexos (51 masculino), com idade média de 5,0 (±3,3) anos. O número de hospitalizações em crianças menores de cinco anos de idade foi de 54 (53,5%), correspondendo a uma incidência anual de 37,9/10.000 crianças nesta faixa etária (Figura 1 e Quadro I). O maior número de hospitalizações ocorreu nos meses de Inverno e Outono, 36 (35,6%) e 34 (33,7%) doentes respectivamente. As comorbilidades mais frequentemente encontradas foram a asma em 22 (21,8%) casos, a doença neuro-metabólica em seis (5,9%) e a imunodeficiência primária em um (1,0%) doente. Na admissão, 44 (43,6%) doentes (53,7% até aos oito anos) tinham entre uma dose e o esquema completo da vacina anti pneumocócica conjugada heptavalente, PCV7 (Figura 1). O início dos sintomas ocorreu em média

nos 2,3 ( $\pm 1,7$ ) dias prévios ao internamento. As queixas mais frequentes foram a febre em 91,1% ( $39,0 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ), a tosse em 81,1%, o vómito em 38,6% e a toracalgia em 31,7% dos casos. Os critérios de internamento mais utilizados foram a dificuldade respiratória e/ou necessidade de oxigénio suplementar em 35,6%, o ar tóxico em 30,7% e a intolerância da via oral em 11,9%. As complicações radiológicas (4,0%) e a idade inferior a quatro meses (4,0%) foram critérios menos utilizados (Quadro II).



**Figura 1** – Incidência de internamentos por faixas etárias e cobertura vacinal para a doença pneumocócica - PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).

**Quadro I** – Incidência dos internamentos e mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade, em 2008.

Idade (anos)	População pediátrica	Internamentos por PAC	Internamentos /10.000	Óbitos por PAC	% Óbitos por PAC
0-4	14.249	54	37,9	2	3,7
5-14	29.446	47	16,0	0	0
<b>0-14</b>	<b>43.695</b>	<b>101</b>	<b>23,5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

A radiografia torácica inicial revelou uma imagem de condensação segmentar ou lobar unilateral em 82,2%, bilateral em 1,0%, com derrame pleural em 4,0% e um padrão intersticial bilateral em 12,9%.

A identificação de um agente etiológico foi possível em 22 (21,8%) doentes. Em todos os doentes foi realizada uma hemocultura, positiva em quatro casos onde foi isolado o *S. pneumoniae*. Adicionalmente, a detecção de sAgPnc foi positiva em quatro doentes. Apenas um caso foi positivo em ambos, tendo-se identificado um total de sete (6,9%) doentes com *S. pneumoniae*. Atendendo ao tipo de infiltrado segmentar/lobar ( $n=88$ ) e ao total de exames efectuados, estimamos a sensibilidade destes dois métodos, a hemocultura com 4,6% ( $4/88$ ) e a detecção de sAgPnc em 6,6% ( $4/61$ ). Foram caracterizados os serótipos do pneumococo, no contexto do estudo da Doença Invasiva Pneumocócica, identificando nos casos cuja hemocultura foi positiva, os serótipos 1 e 7F (3:1 casos, respectivamente). Nos restantes doentes foram identificados ainda: a *Chlamydomphila spp.* em sete (6,9%) doentes; o *Mycoplasma pneumoniae* em cinco doentes (5%) – 1% com coinfeccção por Adenovírus; e a etiologia viral em 3% – coinfeccção vírus-vírus em 1% (Quadro II).

Relacionamos a etiologia com a idade, o início dos sintomas, a temperatura e a proteína C-reativa (pCr) (Figura 2). Nos doentes com PAC por *S. pneumoniae* a idade variou entre os 2,4-8,2 anos ( $5,3 \pm 2,2$  anos) e em média, os sintomas iniciaram-se nas 53 ( $\pm 52$ ) horas prévias ao internamento, a temperatura foi de  $38,9 (\pm 0,2)^\circ\text{C}$  e a pCr de  $237 (\pm 107)$  mg/L. Na PAC por *Chlamydomphila spp.* em lactentes entre os 18 dias e os 3,6 meses de vida ( $1,9 \pm 1,2$  meses), os primeiros sintomas surgiram em média às 99 horas ( $\pm 66$ ) antes da admissão, a temperatura média foi de  $37,5 (\pm 0,6)^\circ\text{C}$  e a pCr média foi de  $20 (\pm 11)$  mg/L. Os casos de infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*, ocorreram entre os 5,1-8,9 anos de idade ( $7,4 \pm 1,5$  anos) e em média, o início dos sintomas ocorreram nas 42 ( $\pm 50$ ) horas anteriores, com febre de  $39,2 (\pm 0,9)^\circ\text{C}$  e pCr de  $146 (\pm 101)$  mg/L. Nas PAC de etiologia viral a idade rondou entre os 2,4-7,1 anos ( $5,2 \pm 2,5$  anos) e em média, os sintomas surgiram 72 horas ( $\pm 72$ ;  $p=1,0$ ) antes, a temperatura foi de  $39,5^\circ\text{C} (\pm 0,5$ ;  $p=1,0$ ) e a pCr igual a  $313 (\pm 65)$  mg/L.

**Quadro II.** Caracterização da pneumonia adquirida na comunidade em crianças hospitalizadas.

Sintomas iniciais	%	Crítérios de internamento	%	Etiologia	Nº	%
Febre	91,1	Dif. respirat./Nec. O2 suplementar	35,6	Total	22	21,8
Tosse	81,1	Ar tóxico	30,7	<b>Bacteriana</b>		
Vómito	38,6	Não tolera a via oral	11,9	<i>S. Pneumoniae</i>	7	6,9
Toracalgia	31,7	Doença subjacente	7,9	<i>Chlamydomphila spp.</i>	7	6,9
Dispneia	29,7	Incapacidade de prestação de cuidados	4	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	5
Dor Abdominal	26,7	Complicações radiológicas	4	<b>Viral</b>		
Anorexia	26,7	Idade inferior a 4 meses	4	VSR	1	1
Cefaleias	6,9			<i>Parainfluenza</i> tipo 2	1	1
Convulsão Febril	5,9			<i>Adenovirus/Influenza B</i>	1	1

VSR – vírus sincicial respiratório.

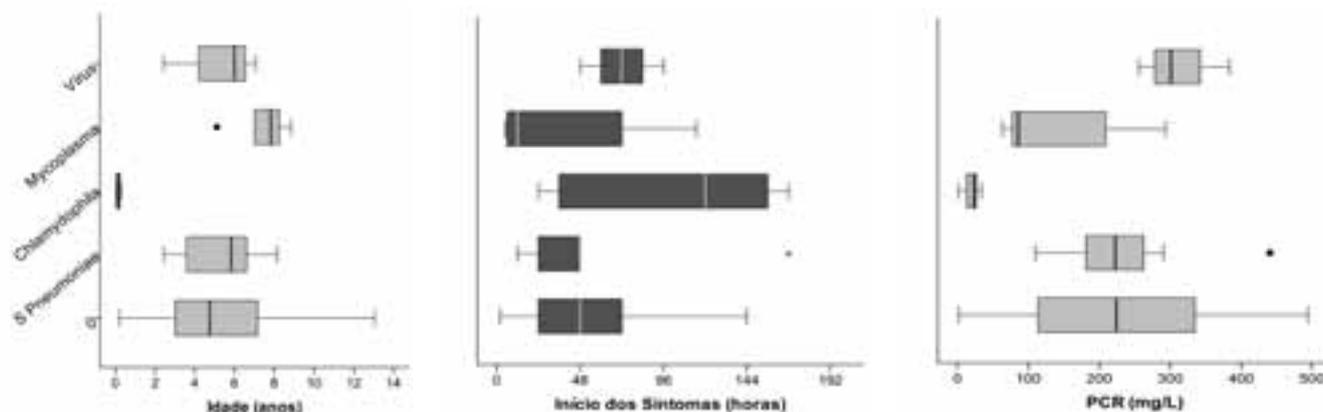


Figura 2 – Caracterização clínica e laboratorial (pCr) por agente etiológico, da pneumonia adquirida na comunidade

Etiologia	Intervalo idade (anos)	Idade média	p	Início médio sintomas (h)	p	Temp. °C	p	PCR média (mg/L)	p
<i>S. pneumoniae</i>	2,4-8,2	5,3	0,66	53	0,04	38,9	0,006	237	0,49
<i>Chlamydia</i>	0,05-0,3	0,16	0,12	99	0,99	37,5	0,10	20	0,39
<i>Mycop. pneum.</i>	5,1-8,9	7,4	0,57	42	0,10	39,2	0,67	146	0,15
Viral	2,4-7,1	5,2	0,43	72	1,0	39,5	1,0	313	0,68

A resposta favorável à antibioterapia empírica ocorreu em 92 (91,1%) doentes, com apirexia em média às 33h ( $\pm 59,8$ ) de internamento. O ajuste terapêutico foi necessário em nove (8,9%) doentes associado a agravamento clínico ou radiológico. Em sete doentes ocorreram derrames pleurais, dos quais três necessitaram de toracocentese. Não ocorreram outras complicações. Nesta série verificaram-se dois óbitos por insuficiência respiratória, em crianças com comorbilidades prévias (paralisia cerebral, hiperglicínemia não cetótica) e ambas de idade inferior a cinco anos (quadro I). A duração média do internamento foi de 6,6 dias ( $\pm 4,7$ ; [3-38]).

### Discussão

A pneumonia adquirida na comunidade não é uma patologia exclusiva do meio hospitalar, sendo difícil estimar a sua incidência anual. Nesta série observamos uma incidência de hospitalizações igual a 23,5/10.000 crianças até aos catorze anos, e de 37,9/10.000 crianças com idade inferior a cinco anos, demonstrando a maior incidência de hospitalizações até aos cinco anos de idade, como referido noutros estudos (14,8-32,8/10.000)<sup>11-13</sup>. Corroboramos a sazonalidade, mostrando que as hospitalizações ocorreram maioritariamente (70%) nos meses mais frios (Outono e Inverno)<sup>3,13</sup>.

A associação entre a PAC e a asma ou sibilância é largamente conhecida, tratando-se do factor de risco mais frequente (21,8%) desta série<sup>3,14,15</sup>. Mostramos que a febre ( $\pm 39,0^{\circ}\text{C}$ ) e a tosse com cerca de dois dias de evolução são uma apresentação clínica comum desta doença<sup>16</sup>. Da mesma forma, a dificuldade respiratória e/ou dependência de oxigénio suplementar (35,6%) e a noção de criança com ar tóxico (30,7%) foram os critérios de internamento mais utilizados. Segundo as guidelines, tanto a hipóxia

( $\text{SpO}_2 < 92\%$ ) como a taquipneia ( $> 70\text{bpm}$  em lactentes), são factores de risco associados à maior mortalidade<sup>5</sup>. Por esse motivo são elementos chave na admissão<sup>3</sup>.

Os resultados obtidos no estudo etiológico foram inferiores às expectativas criadas por outros estudos, pois em 78,2% dos casos não foi isolado um agente<sup>5,8,14</sup>. O *S. Pneumoniae* foi evidenciado por *Michelow et al.*<sup>14</sup> em 44% (n=154) dos seus doentes, comparativamente aos 6,9% (n=101) identificados no nosso estudo. Tal feito, só foi possível recorrendo a diferentes técnicas (hemocultura, serologia, técnicas de PCR), executando um maior número de exames, em doentes não vacinados para a doença pneumocócica. No nosso estudo não foi possível o recurso sistemático da PCR. Em relação à sensibilidade da hemocultura (4,6%) e da detecção de sAgPnc (6,6%), ambas foram inferiores ao esperado (5-10%<sup>5</sup> e 36-50%<sup>9</sup>, respectivamente), sobretudo no caso deste último. A dificuldade em obter a quantidade mínima (2cc) de sangue requerida na detecção de sAgPnc limitou o número de testes realizados (n=61). Um outro aspecto a mencionar foi a morosidade na sua execução, por motivos técnicos, tardando os resultados e anulando uma possível influência na terapêutica inicial. Assim, consideramos a utilização regular da detecção de sAgPnc dispensável, face à baixa sensibilidade e benefício demonstrados, pelo que são necessários mais estudos para a sua eventual aplicação futura.

Em 2008, 44 crianças tinham pelo menos uma dose da vacina pneumocócica, PCV 7. Ao relacionarmos os casos de infecção por *S. Pneumoniae*, verificamos que seis tinham cumprido o esquema da PCV7 (idade superior a dois anos) e que quatro destes casos correspondiam aos serótipos 1 e 7F. Este dado corrobora a maior incidência dos serótipos 1,7F e 19A em Portugal, na era pré PCV10 e PCV13. Actualmente, estima-se que estas novas valências da vacina pneumocócica apresentem uma cobertura de 55% e 83%, respectivamente<sup>17,18</sup>.

Devido ao número de agentes isolados, apenas o início dos sintomas (53 horas) e a febre (38,9°C) nas PAC por *S. Pneumoniae* foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Na PAC por *Chlamydomphila spp.* salientamos a “pneumonia em apirexia do lactente”, que surge habitualmente entre as duas semanas e os quatro meses de vida, causada habitualmente pela *C. trachomatis*<sup>3</sup>.

A mortalidade por PAC, nos países desenvolvidos, é rara em crianças saudáveis. Evidenciamos uma mortalidade de 3,7% em crianças de idade inferior a cinco anos, superior à descrita em Portugal pela Organização Mundial de Saúde. Tal facto deveu-se aos óbitos terem ocorrido em crianças com comorbidade prévia<sup>1,13</sup>.

Em suma, a vigilância clínica e epidemiológica exerce um papel fundamental na profilaxia das infecções respiratórias baixas, nomeadamente na doença pneumocócica. Por outro lado, as técnicas de investigação etiológica correntemente utilizadas apresentam sensibilidades baixas e, em alguns casos, a informação fornecida não modifica a atitude terapêutica - a antibioterapia empírica. Estes motivos justificam que, a investigação etiológica específica deva ser utilizada em contexto epidemiológico ou nos casos cuja gravidade implique a identificação dum gérmen.

### Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas Alberto Berenguer, Ana Cristina Aveiro e A. Jorge Cabral pela colaboração no preenchimento dos formulários.

### Referências

1. Wardlaw T, Johansson EW, Hodge M. *Pneumonia: The Forgotten Killer Of Children*. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO), 2006. Acessível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf). Acedido a 26 Julho 2010.
2. Sectish T, Prober C. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007;1795-9.
3. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Acessível em: <http://www.uptodate.com>. Versão 17.2 de 22 de Maio 2009. Acedido a 30 Setembro 2009.
4. Secção de Pneumologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Pneumonia adquirida na comunidade: Orientações para actuação em Pediatria. *Acta Paediatr Port* 2007;38:90-2.
5. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:1-24.
6. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. Acessível em: <http://www.uptodate.com>. Versão 17.2 de 24 de Abril 2009. Acedido a 30 Setembro 2009.
7. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
8. Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, Kuttuschutter H, Snijder JAM, Koeter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community acquired pneumonia. *Thorax* 1991;46:902-6.
9. Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Ruiz-Manzano J, Prat C, Latorre, et al. Rapid detection of pneumococcal antigen in serum samples for diagnosing pneumococcal pneumonia. *J Infect* 2006;53:21-4.
10. Barson WJ. Inpatient treatment of pneumonia in children. Acessível em: <http://www.uptodate.com>. Versão 17.2 de 2 de Junho 2009. Acedido a 30 Setembro 2009.
11. Direcção Regional de Estatística da Madeira. Estimativas da população residente (provisórias, pós-censitárias), por distribuição geográfica e sexo, segundo os grandes grupos etários, índices de dependência e de envelhecimento, em 2009. Acessível em: <http://estatistica.gov-madeira.pt>. Acedido a 23 Julho 2010.
12. Senstad AC, Surén P, Brauteset L, Eriksson JR, Høiby EA, Wathne KO. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2008;98:332-6.
13. Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Resp Rev* 2005;6:76-82.
14. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
15. Victora CG, Fuchs SC, Flores JAC, Fonseca W, Kirkwood B. Risk Factors for Pneumonia Among Children in a Brazilian Metropolitan Area. *Pediatrics* 1994;93:977-85.
16. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:943-7.
17. Aguiar SI, Brito MJ, Marques JG, Melo-Cristino J, Ramirez M. Serotypes 1, 7F and 19A became the leading causes of pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal after 7 years of heptavalent conjugate vaccine use. *Vaccine* 2010;28:5167-73.
18. Isaacmana DJ, McIntoshb ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e197-e209.