

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

Mortalidade e morbidade em crianças e adolescentes por COVID-19 no Brasil

Leonor Maria Pacheco Santos, Erly Catarina Moura, Luciana Gonzaga Oliveira, Fabrício Vieira Cavalcante, Klébya Hellen Dantas Oliveira, Ivana Cristina de Holanda Cunha Barreto

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2069>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- O autor submissor declara que todos os autores responsáveis pela elaboração do manuscrito concordam com este depósito.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa estão descritas no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores estão incluídas no manuscrito.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que caso o manuscrito venha a ser postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo estará disponível sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2021-03-31

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-04-01

Mortalidade e morbidade em crianças e adolescentes por COVID-19 no Brasil

Mortality and morbidity in children and adolescents due to COVID-19 in Brazil

Leonor Maria Pacheco Santos, leopac@unb.br, <https://orcid.org/0000-0002-6739-6260>,
Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal,
Brasil. 70910-900

Erly Catarina de Moura, erlycm@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9237-432X>,
Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal,
Brasil.

Luciana Gonzaga de Oliveira, lucianagoliveira7@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3052>), Escola de Governo Fiocruz Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Fabício Vieira Cavalcante, fabriciocavalcante@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8706-0457>), Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília,
Distrito Federal, Brasil.

Klébya Hellen Dantas de Oliveira, oliveirakhd@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-3600-4009>, Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília,
Distrito Federal, Brasil.

Ivana Cristina de Holanda Cunha Barreto, ivana.barreto24@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8447-3654>, Fundação Oswaldo Cruz, Eusébio, Ceará, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Financiamento: Chamada Pública MCTI/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020

Aprovação do CEP – Esta investigação dispensa avaliação de Comitê de Ética, pois se trata de “pesquisa que utilize informações de domínio público” e se encontra de acordo com o artigo primeiro da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n° 510, de 07/04/2016

Contribuição dos autores:

LMPS: Proposta original, revisão na extração e seleção dos dados, redação do manuscrito
revisão e aprovação da versão final do manuscrito. ECM: Extração dos dados, redação do
manuscrito, revisão e aprovação da versão final do manuscrito. LGO: Extração dos dados e
revisão das referências, revisão e aprovação da versão final do manuscrito. KHDO Extração
dos dados e sugestão de referências, revisão e aprovação da versão final do manuscrito. FVC:
Redação de parte do manuscrito e sugestão de referências, revisão e aprovação da versão final
do manuscrito. ICHCB: Redação de parte do manuscrito e sugestão de referências, revisão e
aprovação da versão final do manuscrito

RESUMO

O objetivo do estudo é caracterizar o perfil de morbimortalidade por COVID-19 e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à COVID-19 (SIM-P) em crianças e adolescentes. Foram analisadas bases de dados e documentos oficiais de 2019 a 2021. O número de óbitos foi obtido do Portal da Transparência do Registro Civil (2020-2021) e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (2019). A taxa de mortalidade geral e por COVID-19 padronizada por sexo e faixa etária para cada Unidade da Federação (UF) foi calculada. Os dados sobre a SIM-P foram obtidos a partir de boletins epidemiológicos das UF e do governo federal (2020-2021). No período analisado foram registrados 2.190 óbitos por COVID-19, sendo 77,7% em adolescentes. A taxa de mortalidade geral nas crianças e adolescentes foi de 16,6 por 10 mil habitantes e a de COVID-19 foi 0,3 por 100 mil habitantes; a taxa de mortalidade diferiu entre as UFs e grupos etários. A SIM-P foi notificada em 24 das 27 UFs em 2020-2021, com maior incidência no Distrito Federal. Discute-se a recomendação de qualificação profissional para o diagnóstico e assistência de casos de SIM-P no Brasil. Urgem medidas drásticas de contenção da epidemia, especialmente em adolescentes, cujo número de mortes vem se sobrepondo a cada dia. Há divergência sobre a segurança de aulas presenciais, pois com epidemia fora de controle a aglomeração de jovens deve ser evitada. A COVID-19 tem consequências a curto e longo prazo, podendo comprometer a saúde de crianças e adolescentes, interferindo no seu desenvolvimento integral, na socialização adequada, no desempenho escolar e, futuramente, na sua inserção plena na sociedade.

Palavras-chave: COVID-19. Criança. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica. Mortalidade. Morbidade. Brasil.

ABSTRACT

The aim of the study is to characterize the profile of morbidity and mortality due to COVID-19 and childhood multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, MIS-C (or SIM-P) in children and adolescents. Databases and official documents from 2019 to 2021 were analyzed. The number of deaths was obtained from the Civil Registry Transparency Website (2020-2021) and from the Informatics Department of the Unified Health System (2019). The general and COVID-19 mortality rate standardized by sex and age group for each states was calculated. Data on MIS-C were obtained from epidemiological bulletins from UF and the federal government (2020-2021). In the analyzed period, 2,190 deaths from COVID-19 were recorded, 77.7% of which were adolescents. The general mortality rate in children and adolescents was 16.6 per 10,000 inhabitants and that of COVID-19 was 0.3 per 100,000 inhabitants; the mortality rate differed between states and age groups. MIS-C was reported in 24 of the 27 states in 2020-2021, with the highest incidence in the Federal District. We discuss the recommendation of professional qualification for the diagnosis and assistance of MIS-C cases in Brazil. Drastic measures are needed to contain the epidemic, especially among adolescents, whose number of deaths has been growing over time. There is disagreement about the safety of face-to-face school classes, because with the epidemic out-of-control, the crowding of young people should be avoided. COVID-19 has short and long-term consequences, which may compromise the health of children and adolescents, interfering with their integral development, adequate socialization, school performance and, in the future, their full insertion in society.

Keywords: COVID-19. Child. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Mortality. Morbidity. Brazil.

INTRODUÇÃO

Em março de 2021, quase um ano após a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar a Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, mais de 120 milhões de casos e 2,7 milhões de óbitos por COVID-19 foram registrados em todo o mundo¹. No Brasil, mais de 12 milhões de casos confirmados e 300 mil mortes por COVID-19 sinalizam a gravidade da epidemia².

Idosos e indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis são considerados os principais grupos de risco para COVID-19. No entanto, a doença acomete outros grupos, tendo sido observado o aumento da incidência na população pediátrica, especialmente entre adolescentes³. Ainda que com manifestações clínicas mais leves e menor risco de complicações⁴, a população pediátrica pode evoluir ao óbito por COVID-19^{5,6}. Além disto, uma complicação rara da infecção pelo SARS-CoV-2, a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada ao COVID-19 (SIM-P)⁷, tem sido descrita nesta população, com quadro clínico complexo e potencialmente grave, podendo também levar ao óbito.

A SIM-P costuma acometer crianças maiores de 5 anos de idade e a hipótese de uma possível associação temporal com a infecção pelo SARS-COV-2 foi aventada, porque as crianças afetadas testaram positivas para o vírus⁷. A síndrome cursa com febre alta prolongada, erupção cutânea e sintomas gastrointestinais proeminentes, em mais de 50% dos casos, além de conjuntivite, linfadenopatia, irritabilidade e cefaleia. Alguns casos graves podem apresentar choque decorrente de disfunção cardíaca, com ou sem miocardite, ou aneurisma de artérias coronárias⁷.

Dado o aumento do número de casos de COVID-19 em crianças e adolescentes e o surgimento da SIM-P, o objetivo deste estudo é descrever a morbimortalidade por COVID-19 em indivíduos de 0 a 19 anos no Brasil.

MÉTODOS

Estudo descritivo a partir de análises de bases de dados e documentos oficiais sobre COVID-19, referentes aos anos de 2020 e 2021. O número de óbitos por COVID-19 foi obtido do Portal da Transparência do Registro Civil² e compilado mensalmente conforme a faixa etária (criança < 10 e adolescente 10-19 anos de idade) de 1º de março de 2020 a 20 de março de 2021.

Dados sobre óbitos pediátricos registrados neste período, foram extraídos do mesmo Portal². Dados de óbitos pediátricos referentes a 2019 foram obtidos no portal do DataSUS.⁸ Para a tabulação dos dados, considerou-se: faixa etária (<10, 10-19 anos de idade), sexo (feminino, masculino), Unidade da Federação (UF) e causa imediata do óbito, sendo COVID-19 a causa básica (não, sim). O cálculo das taxas de mortalidade padronizadas por sexo para cada UF, teve

como padrão a distribuição populacional média de todas as UF para o ano 2020, conforme estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁹.

O número cumulativo de casos confirmados e óbitos por SIM-P, foi obtido a partir dos dados do Boletim Epidemiológico 51 do Ministério da Saúde¹⁰, que incluía dados até dezembro de 2020 e dos boletins epidemiológicos estaduais, conforme UF de notificação, que incluíam dados até março de 2021. A partir destes dados calculou-se a incidência de casos confirmados por 100 mil habitantes, na faixa etária estudada, conforme estimativa populacional de cada UF para o ano 2020⁹.

RESULTADOS

No período estudado foram registrados 56.440 óbitos em crianças e adolescentes, sendo 47.385 (84,0%) em menores de 10 anos e 31.430 (56,1%) no sexo masculino (397 casos sem informação sobre o sexo). De modo diverso, do total de 2.190 óbitos por COVID-19 1.701 foram em adolescentes, numa proporção de 77,7%. A mortalidade por COVID-19, comparada à mortalidade geral, correspondeu a 3,9% do total dos óbitos nesta faixa etária.

A Figura 1 mostra que a distribuição dos óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes, até 20/03/2021, segue um perfil semelhante ao da população geral. Em 2020 a curva epidemiológica apresentou um pico de óbitos em maio de 2020, queda até novembro e recrudescimento a partir de dezembro de 2020; o aparecimento da segunda onda é mais evidente em adolescentes.

No período avaliado, a taxa de mortalidade padronizada foi igual a 16,6 por 10 mil em menores de 10 anos, sendo 0,03 óbitos de COVID-19 por 100 mil habitantes. Entre 10 e 19 anos estes valores foram, respectivamente 2,8 e 0,01 (Figura 2). Paraná, Rio Grande do Norte e Roraima foram as UF com maior taxa de mortes por COVID-19 em menores de 10 anos. Entre os adolescentes, as maiores taxas de mortalidade foram observadas em Roraima, Paraná e Acre. Entre as crianças, as menores taxas foram observadas no Maranhão, Ceará e Goiás; e entre adolescentes em Pernambuco, Ceará e Maranhão. Comparativamente ao ano de 2019, observa-se que a mortalidade padronizada aumentou em todas as UF nas duas faixas etárias estudadas. A Tabela 1 mostra o registro de 699 casos confirmados e 43 óbitos por SIM-P, em 24 das 27 UF. As maiores ocorrências foram em São Paulo, Minas Gerais e Bahia, as UF mais populosas. Todavia, a maior incidência de casos foi observada no Distrito Federal.

DISCUSSÃO

Boa parte da população pediátrica é assintomática à infecção pela COVID-19 e apresenta manifestações clínicas leves, mas a identificação da SIM-P indica um potencial agravamento da doença nesta população¹¹. A SIM-P é caracterizada por uma resposta inflamatória do

organismo que atinge vários sistemas, com características similares a outras síndromes que atingem crianças e adolescentes¹². Todavia, apresenta pouco acometimento pulmonar, uma das principais características da COVID-19 em adultos¹³. Entre as dificuldades existe o fato que o tratamento para SIM-P ainda não foi completamente estabelecido.¹⁴

Tanto a COVID-19 quanto a SIM-P tem atingido crianças e adolescentes no Brasil, sendo notória a maior incidência de COVID-19 em adolescentes. Comparando o diferencial da mortalidade entre estes grupos, uma hipótese é a possibilidade maior de confinamento das crianças. As medidas de proteção, mitigação e contenção da COVID-19 têm se mostrado eficazes; assim, o confinamento residencial, o distanciamento social em situações públicas necessárias e o uso de máscaras a partir de cinco anos de idade são fundamentais¹⁵.

Para além dos efeitos clínicos diretos, existem efeitos indiretos da COVID-19 na saúde da criança e do adolescente. São prejuízos no ensino, socialização e desenvolvimento; afastamento do convívio familiar ampliado, amigos e rede de apoio influenciando na saúde mental; inatividade física; uso excessivo de mídias, telas, smartphones; desafio para garantir a cobertura vacinal e atendimento de puericultura; aumento da fome e do risco alimentar.¹⁶

No que se refere à educação formal, há divergências sobre a manutenção ou retorno das aulas presenciais¹⁷. Todavia, a COVID-19 tornou-se uma epidemia de altas proporções e neste cenário a paralisação de atividades presenciais deve ser considerada, em todos os grupos etários, principalmente para evitar o encontro e aglomeração de jovens¹⁸.

O estudo apresenta algumas limitações inerentes aos bancos de dados disponíveis que são sujeitos a atrasos de notificação, subnotificação e, ainda, a imprecisões diagnósticas. Recomenda-se estratégias de qualificação profissional para o diagnóstico e assistência de casos de SIM-P no Brasil.¹⁶

CONCLUSÕES

Os dados aqui apresentados são consistentes com a evolução da pandemia no país e alertam para a importância de continuar investindo em ações de mitigação e contenção da COVID-19 em crianças e adolescentes. Estima-se que atualmente cerca de 29% da população brasileira esteja abaixo de 20 anos de idade, o que impõe a necessidade de medidas urgentes e radicais no sentido de proteger a população mais jovem dos efeitos negativos da COVID-19. A morbimortalidade por COVID-19 tem consequências a curto e longo prazo, podendo comprometer a saúde de crianças e adolescentes, interferindo no seu desenvolvimento integral, na socialização adequada, no desempenho escolar e, futuramente, na sua inserção plena na sociedade.

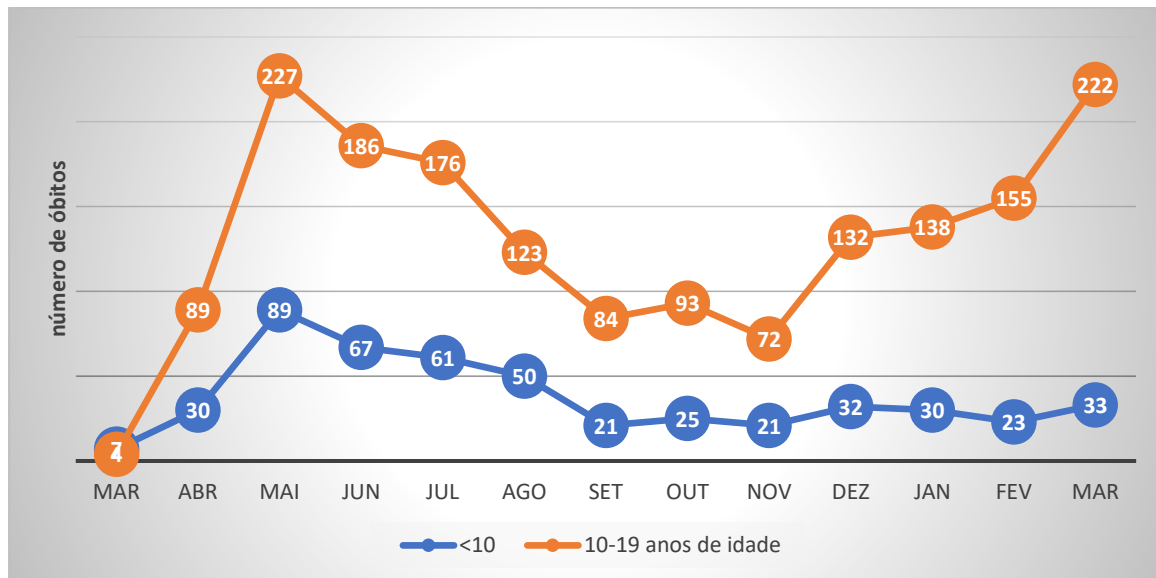
REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. COVID-19 Explorer. Disponível em <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/> [acesso em 26 mar. 2021].
2. Associação dos Registradores de Pessoas Naturais. Portal da Transparência - Registro Civil. [Internet] 2020. Disponível em: <https://transparencia.registrocivil.org.br/especial-covid#:~:text=A%20fam%C3%ADlia%20tem%20at%C3%A9%2024h,%2C%20que%20atualiza%20esta%20plataforma.> [acesso em 26 mar. 2021].
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702.
4. Pavone P, Ceccarelli M, Taibi R, Rocca GL, Nunnari G. Outbreak of COVID-19 infection in children: fear and serenity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24:(8)4572-4575.
5. Sanchez M, Moura E, Moreira J, Lima R, Barreto I, Pereira C, Santos L. Mortalidade por COVID-19 no Brasil: análise do registro civil de óbitos de janeiro de 2020 a fevereiro de 2021. *Scielo* 2021.[internet]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2012>. [acesso em 27 mar. 2021].
6. Hillesheim D, Tomasi YT, Figueiró TH. Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª Semana Epidemiológica de 2020. *Epidemiol Serv Saude*, 2020; 29(5):e2020-644.
7. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respir Rev* 2020; 11:S1526-0542(20)30117-2.
8. Brasil. Estatísticas Vitais. [internet]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopuf.def> [acesso em 2 mar. 2021].
9. Brasil. Demográficas e Socioeconômicas. [internet]. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>. [acesso em 5 mar. 2021].
10. Brasil. Boletim Epidemiológico 51, 2020. [internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/28/boletim_epidemiologico_svs_51.pdf [acesso em 20 mar. 2021].
11. Alvim ALS, Volpato AT, Gomes EMS, Cunha ET, Vilaça HM, Mayrink LB et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes com COVID-19: uma revisão de literatura. *J Infect Control* 2020; 9(3):162-5.
12. Sociedade Brasileira de Pediatria. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e

potencialmente fatal. Nota de Alerta 2020. [internet]. Disponível em:

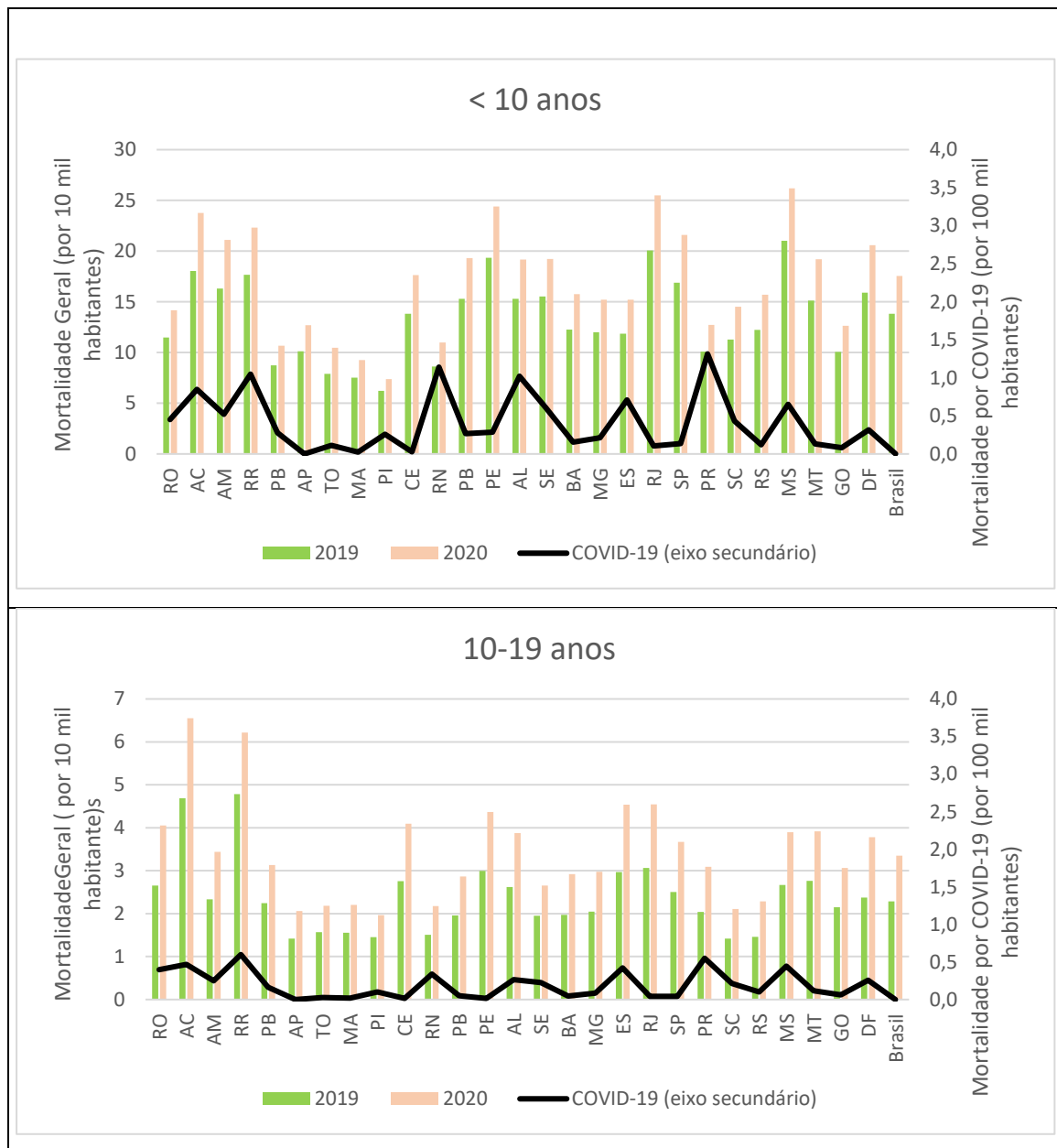
https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf.

13. Weisberg SP Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin WH, Wontakal S et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. medRxiv, 2020; Jul 14:2020.07.12.20151068 [Preprint].
14. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome—a new challenge in the pandemic. N Engl J Med, 2020; 383(4):393-5.
15. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. Epidemiol Serv Saúde 2020, 29(2):e2020- 222.
16. Instituto Fernandes Figueira. COVID-19 e saúde da criança e do adolescente. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020. Disponível em: http://www.iff.fiocruz.br/pdf/covid19_saude_crianca_adolescente.pdf [acessado em 27 de mar. de 2021].
17. Oliveira JFAC, Fernandes, JCC, Andrade, ELM. Educação no contexto da pandemia da Covid-19. Itinerarius Reflections 2020;16(1):1-17.
18. Gutiérrez AC. Contribuições para o retorno às atividades escolares presenciais no contexto da pandemia Covid-19. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/contribuicoes_para_o_retorno_escolar_-_08.09_4_1.pdf [acessado em 27 de mar. de 2021].



Fonte: elaboração própria a partir de <https://transparencia.registrocivil.org.br/especial-covid>

Figura 1 – Número de óbitos por COVID-19 em crianças e adolescentes segundo faixa etária e mês. Brasil, 2020 e 2021.



Fonte: elaboração própria a partir de: <https://transparencia.registrocivil.org.br/especial-covid;>
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>

Figura 2 – Taxa de mortalidade padronizada por sexo conforme Unidade da Federação e faixa etária, Brasil, 2019, 2020 e 2021.

Tabela 1 – Casos confirmados e óbitos por síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à covid-19, identificados em crianças e adolescentes, por unidade federada (UF) de notificação, Brasil 2020-2021.

UF ^a	Número acumulado		Incidência de casos (100 mil habitantes)	Data da informação	
	Casos	Óbitos		até o mês	ano
Acre ^b	01	0	0,29	dezembro	2020
Alagoas ^b	22	0	1,88	dezembro	2020
Amazonas ^b	10	2	0,62	dezembro	2020
Bahia ^c	68	3	1,45	março	2021
Ceará ^b	59	2	2,06	dezembro	2020
Distrito Federal ^d	45	1	5,17	dezembro	2020
Espírito Santo ^b	14	0	1,23	dezembro	2020
Goiás ^b	14	0	0,70	dezembro	2020
Maranhão ^b	03	0	0,11	dezembro	2020
Mato Grosso do Sul ^b	01	1	0,09	dezembro	2020
Mato Grosso ^b	07	0	0,82	dezembro	2020
Minas Gerais ^e	80	1	1,39	março	2021
Pará ^b	64	9	2,05	dezembro	2020
Paraíba ^f	11	2	0,86	março	2021
Pernambuco ^g	28	2	0,90	março	2021
Piauí ^b	07	1	0,23	dezembro	2020
Paraná ^b	16	3	1,53	dezembro	2020
Rio de Janeiro ^b	52	6	1,21	dezembro	2020
Rio Grande do Norte ^b	11	0	1,01	dezembro	2020
Roraima ^b	01	0	0,04	dezembro	2020
Rio Grande do Sul ^h	41	0	1,44	março	2021
Santa Catarina ^b	18	1	0,95	dezembro	2020
São Paulo ⁱ	123	9	1,02	março	2021
Tocantins ^b	03	0	0,55	dezembro	2020
BRASIL	699	43	1,21		

a. Amapá, Rondônia e Sergipe sem casos notificados

b. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/28/boletim_epidemiologico_svs_51.pdf

c. http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2021/03/BOLETIM_ELETRONICO_BAHIAN_362_21032021.pdf

d. http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2021/03/BOLETIM_SIMP-2020-modelo-SVS.-V.2.pdf

e. https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/01-boletim/19-03-Boletim_Epidemiologico_SIMP_SE_10-2021.pdf

f. https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/arquivos/artes_boletim-epidemiologico-67-covid-19_ok.pdf

g. https://www.pecontracoronavirus.pe.gov.br/wp-content/uploads/2021/03/1_5084918485901902033.pdf

h. <https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202103/22114033-be-resumido-se-10-2021.pdf>

i. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1148042/boletim11se6_simp.pdf