

Ablação Epicárdica de Taquicardia Ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica

Epicardial Ablation for Ventricular Tachycardia in Chronic Chagas Heart Disease

Mauricio Scanavacca

Instituto do Coração (InCor) -HC-FMUSP. São Paulo. SP - Brasil

A doença de Chagas, descrita pela primeira vez em 1909 por Carlos Chagas, é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário flagelado transmitido aos seres humanos, na maioria dos casos pelas fezes de triatomídeos em áreas endêmicas. Estima-se que 15 milhões de pessoas estejam infectadas na América Latina, causando 45 mil mortes por ano, 90% por doença cardíaca.

O envolvimento cardíaco é a manifestação mais frequente e grave da doença de Chagas. Após a infecção, a maioria dos indivíduos permanece sem manifestação da doença ao longo da vida, mas pelo menos 30% desenvolvem múltiplos distúrbios do ritmo cardíaco, sintomas graves de insuficiência cardíaca e fenômenos tromboembólicos, em geral, após 10 a 30 anos da infecção inicial. A miocardite crônica predispõe à dilatação cardíaca e à formação de aneurismas ventriculares. Trombos são frequentes no aneurisma ventricular apical, característico da doença, sendo causa dos fenômenos tromboembólicos na circulação sistêmica e pulmonar. A fibrose miocárdica segmentar é o substrato anatômico para as arritmias ventriculares e distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular. A morte súbita ocorre em 55 a 65% dos doentes, por vezes na ausência de sintomas cardíacos anteriores. Morte em consequência de insuficiência cardíaca ocorre em 25 a 30%, e por embolia cerebral ou pulmonar, em 10 a 15%¹⁻³.

Extrassístoles ventriculares são muito comuns em pacientes com cardiopatia chagásica, e sua frequência e complexidade relacionam-se com a extensão do dano miocárdico, em particular com a disfunção e a dilatação do ventrículo esquerdo⁴. A TV não sustentada tem sido reconhecida como fator de risco independente para morte e incluída em escore para estratificação de risco⁵. A TV sustentada é considerada a principal causa de morte súbita, podendo ocorrer em diferentes fases da doença e mesmo em pacientes sem disfunção ventricular importante⁶.

A amiodarona é a droga antiarrítmica mais usada no Brasil para tratar arritmias ventriculares em pacientes com doença de Chagas. Estudos de coorte envolvendo pacientes com doença de Chagas e TV sustentadas mostraram 5 a 11,9% de mortalidade

anual, sendo a morte súbita responsável por 61 a 78% dos casos, a maioria com disfunção sistólica ventricular importante⁷⁻¹⁰. Por essa razão, o cardioversor desfibrilador automático implantável (CDI) tem sido recomendado em pacientes com TV sustentada e disfunção ventricular¹¹⁻¹⁴. No entanto, pacientes com doença de Chagas parecem receber mais choques do CID em comparação com pacientes com doença coronária. Observação importante foi a mortalidade anual de 16,6% em uma coorte de 90 pacientes com cardiopatia chagásica submetidos a implante CDI por TV sustentada. Apesar de os pacientes apresentarem baixa taxa de morte súbita, tiveram expressiva taxa de mortalidade total. Pacientes com mais de quatro choques em um período de 30 dias apresentaram maior mortalidade quando comparados aos pacientes sem ou com menor número de choques¹¹. Uma vez que esses pacientes morreram predominantemente de insuficiência cardíaca, pode-se especular que os choques excessivos aplicados pelo CDI poderiam deprimir a função ventricular e aumentar a mortalidade não súbita. Esses dados corroboram a indicação da ablação por cateter como estratégia lógica para reduzir as recorrências de VT sustentada e evitar os choques do CDI¹⁵.

Ablação por cateter da TV sustentada na cardiopatia chagásica

O principal mecanismo da TVS da cardiopatia chagásica crônica é a reentrada localizada em uma cicatriz inferolateral e basal do ventrículo esquerdo em mais de 70% dos casos^{16,17}. O circuito reentrante da TVS pode envolver fibras subendocárdicas, intramiocárdicas e subepicárdicas. Em alguns pacientes, os circuitos reentrantes originam-se em locais com parede muito fina e, assim, pulsos convencionais de RF, emitidos a partir do endocárdio, podem promover lesão transmural e atingir todas as estruturas potencialmente envolvidas no circuito. Em outros, entretanto, a lesão segmentar é intramural e o circuito é mantido predominantemente por fibras subepicárdicas. Sendo o tecido subendocárdico contralateral muito espesso, ele pode impedir que as aplicações de RF alcancem as fibras intramiocárdicas e subepicárdicas responsáveis e ser motivo para o insucesso do procedimento. Essa foi a hipótese inicial de trabalho para utilizarmos a abordagem percutânea subxifoide transtorácica para explorar o espaço pericárdico e identificar os pacientes com possíveis circuitos subepicárdicos¹⁵.

Ablação epicárdica da TV sustentada na cardiopatia chagásica

A abordagem epicárdica transtorácica tem sido utilizada desde 1995 para mapeamento e ablação de TV sustentada em pacientes com doença de Chagas¹⁸ e posteriormente aplicada

Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica; Taquicardia Ventricular; Ablação por cateter.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Av. Joaquim C. A. Marques, 1.205. CEP 05688-021, Morumbi, SP - Brasil
e-mail: mauricio.scanavacca@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20140082

também em pacientes com outras cardiopatias¹⁹. A experiência adquirida ao longo do tempo confirmou os achados iniciais²⁰⁻²³, e documentos de consenso emitidos por diferentes sociedades médicas relatam sua necessidade em pelo menos 20% dos pacientes submetidos a ablação de TVS em centros terciários, sendo sua importância maior em pacientes com cardiopatias não isquêmicas^{24,25}. Revisão recente ressalta a importância atual da abordagem percutânea subxifoide em vários procedimentos intrapericárdicos²⁶.

A técnica de acesso ao espaço pericárdico manteve-se praticamente inalterada ao longo do tempo, com quase nenhuma modificação tecnológica para sua realização²⁷. A agulha Tuohy é a principal ferramenta para alcançar o espaço pericárdico (Figura 1). Ela tem ponta curva pouco afiada, que facilita sua introdução entre as membranas pericárdicas (Figura 2). Um risco de 10% de sangramento pericárdico é esperado quando se utiliza essa técnica, em geral de pequena monta e transitório. O risco de sangramento grave requerendo reparação cirúrgica é de cerca de 1 a 2%. Na maioria dos pacientes submetidos a essa abordagem, o mapeamento epicárdico permite ampla área de exploração. Aderências pericárdicas também são incomuns após ablações prévias.

Os sinais eletrofisiológicos obtidos durante o mapeamento epicárdico mostram padrões semelhantes aos obtidos com o mapeamento endocárdico, em pacientes com doença de Chagas ou com outras cardiopatias. Potenciais tardios são encontrados com frequência na área-alvo durante o mapeamento em ritmo sinusal e atividade pré-sistólica; atividades mesodiastólica e contínua também são frequentes no local de origem da TV. O istmo crítico do circuito reentrante no tecido subepicárdico pode ser confirmado por manobras de encarrilhamento ou pela interrupção da TV durante a aplicação de RF nesses locais, como observado pela abordagem endocárdica. A prevalência

de TV epicárdica em 257 pacientes consecutivos foi maior em pacientes com doença de Chagas (37%), em comparação com pacientes pós-infarto do miocárdio (28%) e pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática (24%)²⁸.

Três aspectos anatômicos da superfície epicárdica podem limitar a eficiência da ablação epicárdica: a presença de artéria coronária epicárdica, uma espessa camada de gordura e o risco de produzir lesão em tecidos vizinhos como o nervo frênico²⁹. Por esses e outros motivos, número substancial de pacientes ainda continua com recorrências clínicas após a ablação endocárdica e epicárdica, seja por limitações encontradas durante o procedimento, seja pela evolução da doença. A taxa de recorrência parece diminuir com a introdução do mapeamento eletroanatômico para estabelecer extensão e limites da cicatriz (Figuras 3 e 4), e ablação com cateteres com ponta irrigada (lesões mais profundas, mesmo na presença de gordura) para promover lesões mais extensas do substrato³⁰. Por outro lado, lesões epicárdicas mais extensas podem aumentar o risco de danificar as artérias coronárias e as estruturas extracardíacas^{31,32}.

Um estudo prospectivo e randomizado para avaliar o papel e os riscos de diferentes estratégias durante a ablação por cateter em pacientes com doença de Chagas ainda é necessária³³⁻³⁸. Entretanto, há um grupo específico de pacientes nos quais a ablação por cateter apresenta benefícios indiscutíveis: pacientes com ICD recebendo múltiplos choques, apesar da terapia adjuvante com fármacos antiarrítmicos. Em tais casos, os resultados clínicos são muito claros na avaliação de curto e médio prazos³⁹. Vale lembrar que a doença de Chagas tem caráter progressivo, e não é incomum ver pacientes com boa função ventricular esquerda com resultado favorável da ablação de TVS retornarem após 5 a 10 anos com disfunção ventricular esquerda e recorrência de nova TVS.

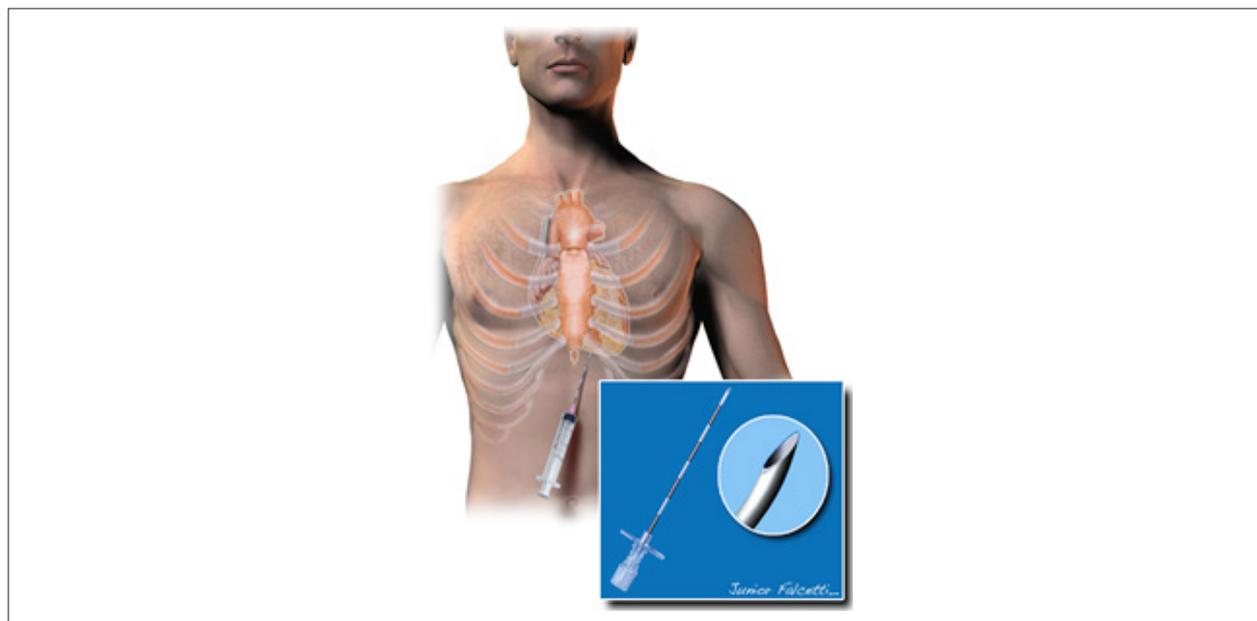


Figura 1 – Acesso ao espaço pericárdico normal para mapeamento e ablação epicárdica por punção subxifoide. Em detalhe, a agulha de Tuohy desenhada para anestesia peridural e usada nesse procedimento para minimizar o risco de perfuração cardíaca.

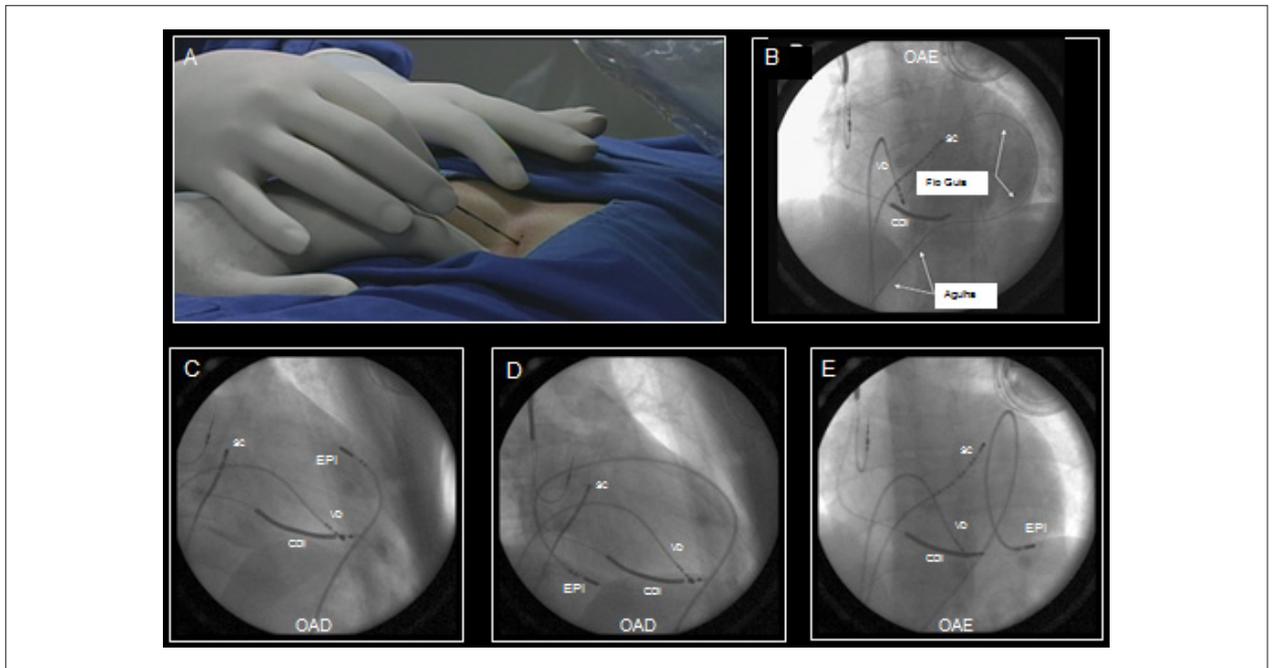


Figura 2 – Técnica de acesso ao espaço pericárdico normal. A: Punção subxifóide com agulha de Tuohy. A compressão do epigástrico facilita a introdução da agulha no espaço pericárdico, diminuindo o risco de perfuração de órgão intra-abdominais, em particular do fígado. B: Fluoroscopia do coração na projeção oblíqua anterior esquerda (OAE) demonstrando o posicionamento correto do fio-guia no espaço pericárdico. C, D, E: Aspectos fluoroscópicos em oblíqua anterior direita (OAD) e OAE do posicionamento do cateter explorador na superfície epicárdica do coração.

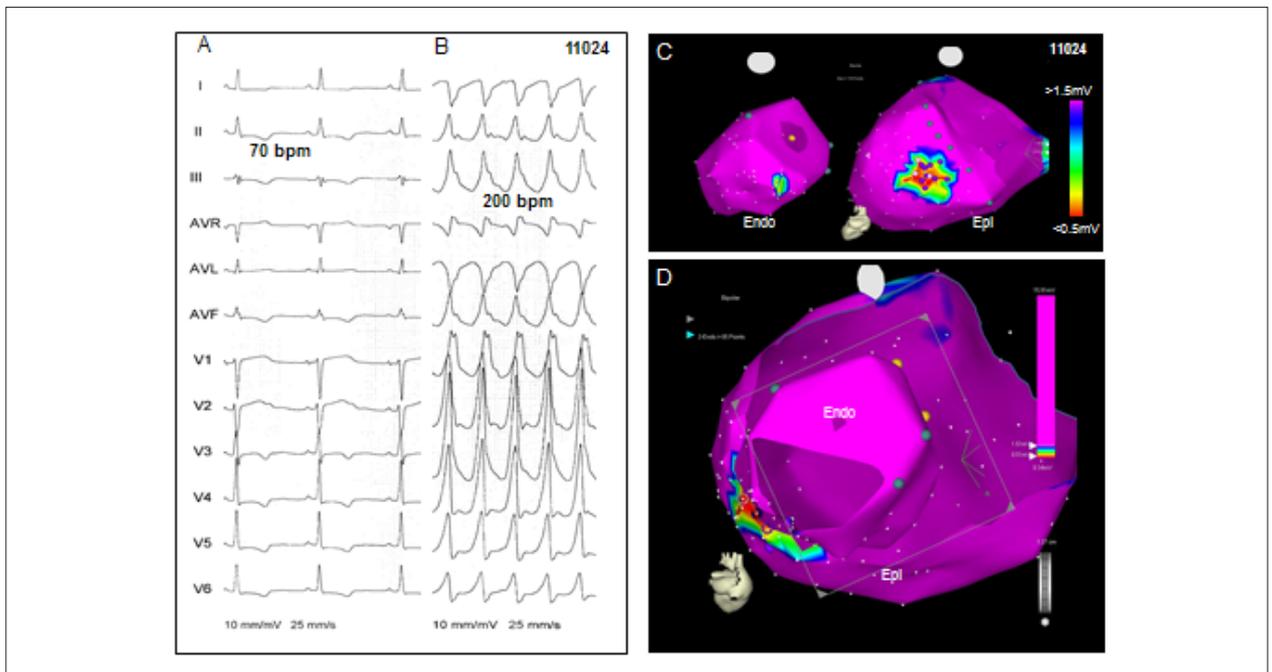


Figura 3 – Mapeamento eletroanatômico em paciente com taquicardia ventricular sustentada (TVS) secundária a cardiopatia chagásica crônica (CCC). A: ECG em ritmo sinusal. Note que não há distúrbios da condução atrioventricular e intraventricular ou áreas eletricamente inativas, mas apenas alteração da repolarização nas paredes inferior e lateral do ventrículo esquerdo (VE), secundária à cicatriz segmentar localizada nas mesmas regiões (painéis C e D). B: ECG da TVS com padrão eletrocardiográfico sugestivo de origem na região basal do VE (QRS positivo de V1 a V6), com início da ativação ventricular na parede lateral (QRS negativo em DI e aVL e positivo em D2, D3 e aVF). C: Mapeamento eletroanatômico tridimensional da superfície endocárdica e epicárdica do VE em ritmo sinusal com o sistema Carto. As cores representam a amplitude dos eletrogramas ventriculares nas regiões investigadas. Note que a área de baixa voltagem, indicativa da presença de cicatriz, é predominantemente epicárdica. D: Integração do mapa do endocárdio e do epicárdio demonstrando a lesão segmentar inferior lateral e basal do VE, substrato anatômico da TVS nesse paciente.

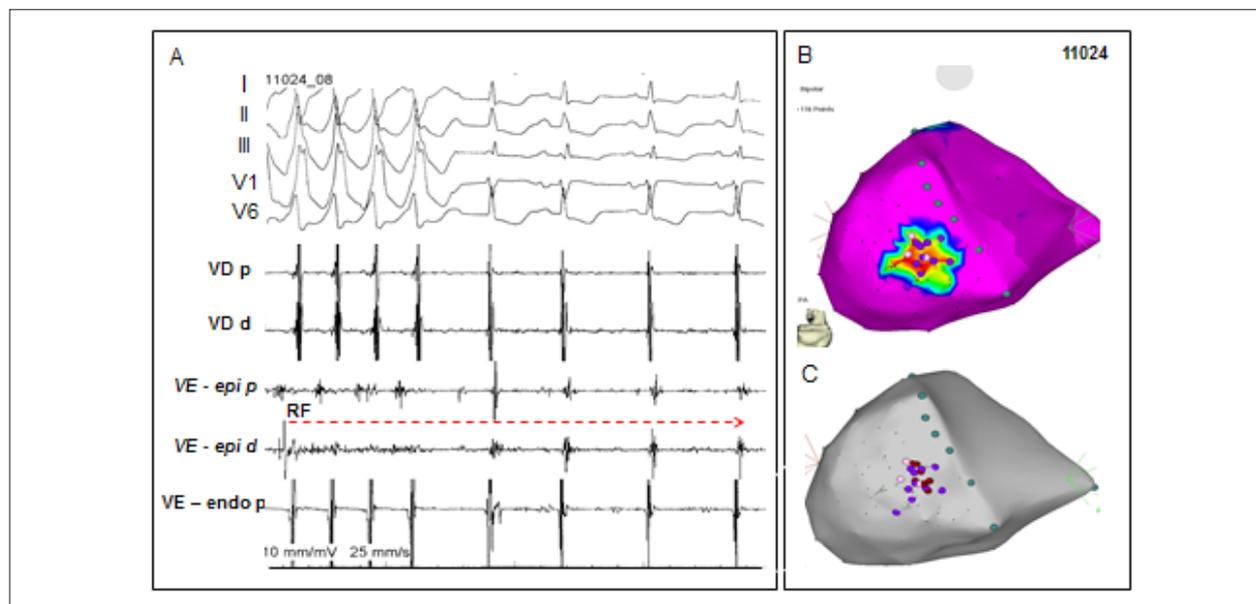


Figura 4 – Ablação da TVS no mesmo pacientes da Figura 3. A: Traçado eletrofisiológico documentando o momento da aplicação de pulso de RF pelo cateter epicárdico que interrompe a TVS e restaura o ritmo sinusal. I, II, III, V1 e V6: derivações do ECG sincronizadas com os eletrogramas intracavitários. VD p e VD d: eletrogramas bipolares obtidos pelos eletrodos proximal e distal do ventrículo direito, respectivamente. VE epi p e VE epi d: eletrogramas bipolares obtidos, respectivamente, pelos eletrodos proximal e distal do cateter epicárdico posicionado na cicatriz inferior e lateral do VE. VE endo p: sinal bipolar do cateter introduzido no VE. RF: momento da aplicação da energia de radiofrequência e que interrompe a TVS. A aplicação é mantida por 60 segundos. Velocidade do registro: 25 mm/s. B: Vista posterior do mapa eletroanatômico de voltagem mostrando os limites da cicatriz inferior, lateral e basal do VE. Os pontos roxos e rosa indicam locais com eletrogramas fracionados e tardios durante o ritmo sinusal. Os pontos em verde indicam a transição entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo. C: Mesma vista do mapeamento eletroanatômico, mostrando as aplicações de RF (pontos em vermelho) no sítio de origem da TVS.

Referências

1. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, et al. Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48
2. Pinto Dias JC. Natural history of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1995;65(4):359-66.
3. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375: 1388-402.
4. Barretto AC, Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Cardoso RH, da Luz PL, Pileggi F. Relationship between ventricular arrhythmia and cardiac function in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1995;64(6):533-5.
5. Rassi AJr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355: 799-808.
6. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, Scanavacca M, Nishioka SD, Sosa E. Sudden cardiac death in patients with Chagas heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(1):113-6.
7. Scanavacca MI, Sosa EA, Lee JH, et al. Empiric therapy with amiodarona in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol* 1990;54(6):367-71.
8. Leite LR, Felonon C, Simões JR, et al. Clinical usefulness of electrophysiology testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarona or sotalolol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:567-73.
9. Sarabanda AV, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with Chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pace* 2011; 34(1):54-62.
10. Rassi A Jr. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas heart disease: misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(12):1241-3.
11. Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, et al. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1236-40.
12. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, Rassi AJr, Costa R, Ramires JA, Kalil Filho R. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in chagas' heart disease *Am J Cardiol.* 2012 ;110(7):1040-5.
13. Barbosa MP, Rocha MO, Lombardi F, Ribeiro AL. ICDs in Chagas heart disease: the standard treatment for secondary prevention of sudden death *Europace.* 2013;15(9):1383-4.
14. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, Junqueira LF. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace.* 2014;16(5):674-80.
15. Scanavacca MI, de Brito FS, Maia I, et al. Brasileira de Cardiologia S. Guidelines for the evaluation and treatment of patients with cardiac arrhythmias. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(Suppl 5):1-50.

16. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, et al. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol* 2005;102(1):9–19.
17. de Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, Fernandes V, Lima JA, Cirenza C, De Paola AA. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):421-30.
18. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A, et al. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7(6):531–6.
19. Sosa E, Scanavacca M, D'Ávila A, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:128–30.
20. Sosa E, Scanavacca M, d'Ávila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1442–1449.
21. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, Tedrow U, Nault I, Steven D, Hocini M, Koplan B, Leroux L, Derval N, Seiler J, Wright MJ, Epstein L, Haissaguerre M, Jais P, Stevenson WG. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2366–2372.
22. Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K, Merino J, Neuzil P, Maury P, Maccabelli G, Vergara P, Baratto F, Berruezo A, Wijnmaalen AP. Epicardial ablation for ventricular tachycardia: a European multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:653–659.
23. Fox MC, Lakdawala N, Miller AL, Loscalzo J. Clinical problem-solving. A patient with syncope. *N Engl J Med*. 2013;369(10):966-72.
24. Natale A, Raviele A, Al-Ahmad A, Alfieri O, Aliot E, Almendral J, Breithardt G, Brugada J, Calkins H, Callans D, Cappato R, Camm JA, Della Bella P, Guiraudon GM, Haïssaguerre M, Hindricks G, Ho SY, Kuck KH, Marchlinski F, Packer DL, Prystowsky EN, Reddy VY, Ruskin JN, Scanavacca M, Shivkumar K, Soejima K, Stevenson WJ, Themistoclakis S, Verma A, Wilber D; Venice Chart members. Venice Chart International Consensus document on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(3):339-79.
25. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*. 2009;11:771–817.
26. Boyle NG, Shivkumar K. Epicardial interventions in electrophysiology. *Circulation*. 2012;126(14):1752-69.
27. Pisani CF, Lara S, Scanavacca M. Epicardial ablation for cardiac arrhythmias: techniques, indications and results. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(1):59-67.
28. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Chagas Heart Disease. In: Shivkumar K, Boyle NG, eds. *Cardiac Electrophysiology Clinics: Epicardial Interventions in Electrophysiology*. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders; 2010:55–67.
29. D'Ávila A, Scanavacca M, Sosa E, Ruskin JN, Reddy VY. Pericardial anatomy for the interventional electrophysiologist. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:422–430.
30. Valdígem BP, da Silva NJ, Dietrich CO, Moreira D, Sasdelli R, Pinto IM, Cirenza C, de Paola AA. Accuracy of epicardial electroanatomic mapping and ablation of sustained ventricular tachycardia merged with heart CT scan in chronic Chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29(2):119-25.
31. Viles-Gonzalez JF, de Castro Miranda R, Scanavacca M, Sosa E, d'Ávila A. Acute and chronic effects of epicardial radiofrequency applications delivered on epicardial coronary arteries. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:526-31.
32. Koruth JS, Aryana A, Dukkupati SR, Pak HN, Kim YH, Sosa EA, Scanavacca M, Mahapatra S, Ailawadi G, Reddy VY, d'Ávila A. Unusual complications of percutaneous epicardial access and epicardial mapping and ablation of cardiac arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4: 882–888.
33. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME: Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657-2665.
34. Sacher F, Wright M, Derval N, Denis A, Ramoul K, Roten L, Pascale P, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Dos Santos P, Haissaguerre M, Jais P. Endocardial versus epicardial ventricular radiofrequency ablation: utility of in vivo contact force assessment. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):144-50.
35. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, Dello Russo A, Casella M, Mohanty S, Pump A, Hongo R, Beheiry S, Pelargonio G, Santarelli P, Zucchetti M, Horton R, Sanchez JE, Elayi CS, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):132-41.
36. Komatsu Y, Sacher F, Cochet H, Jais P. Multimodality imaging to improve the safety and efficacy of epicardial ablation of scar-related ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1426-7.
37. de Chillou C, Groben L, Magnin-Poull I, Andronache M, MagdiAbbas M, Zhang N, Abdelaal A, Ammar S, Sellal JM, Schwartz J, Brembilla-Perrot B, Aliot E, Marchlinski FE. Localizing the critical isthmus of postinfarct ventricular tachycardia: the value of pace-mapping during sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2014;11(2):175-81.
38. Silberbauer J, Oloriz T, Maccabelli G, Tsiachris D, Baratto F, Vergara P, Mizuno H, Bisceglia C, Marzi A, Sora N, Guarracini F, Radinovic A, Cireddu M, Sala S, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Trevisi N, Della Bella P. Non-Inducibility and Late Potential Abolition: A Novel Combined Prognostic Procedural Endpoint for Catheter Ablation of Post-infarction Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 May 15. pii: CIRCEP.113.001239.
39. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich Cde O, Dalegrave C, Hernandez V, Mesas CE, Leite LR, Cirenza C, Asirvatham SJ, de Paola AA. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(3):195-205