

VARIABILIDADE ESPONTÂNEA DA EXTRA-SISTOLIA VENTRICULAR NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

CÉSAR JOSÉ GRUPI, EDUARDO A. SOSA, JOSÉ FERREIRA DE CARVALHO,
RITA HELENA ANTONELLI, GIOVANNI BELLOTTI, FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

Objetivo - Estudar a variabilidade espontânea do número de extrassístoles ventriculares total (EEVV) e pareadas (EEVV-P) em portadores de cardiopatia chagásica crônica (CCC).

Casística e Métodos - Vinte portadores de CCC, 14 homens, em classe funcional I/II, com EEVV freqüentes (49 a 413/h) pareadas e livres da ação de drogas antiarrítmicas, foram submetidos a gravação contínua do ECG durante quatro dias consecutivos. Foi utilizada a "técnica dos modelos lineares" para estudo da variabilidade "entre pacientes", "entre dias", "entre períodos" e "entre horas", usando o processo de Poisson. Determinou-se, para diferentes números de horas, a percentagem mínima de redução no número de EEVV e EEVV-P/h, para-se admitir efeito antiarrítmico maior do que a variação espontânea, com nível de significância de 0,05.

Resultados—a) o número de EEVV/h apresenta caráter circadiano e tende a se relacionar com as variações da FC média por hora; b) eliminando-se o efeito da FC, o número de EEVV/h comporta-se de forma aleatória; c) as percentagens de redução mínima no número de EEVV/h para se admitir efeito antiarrítmico maior do que variação espontânea foram, respectivamente 121,86%, 58,42% e 38,45%, quando comparadas entre si duas gravações de 7, 21 e 42 horas; d) as percentagens de redução mínima no número das EEVV-P/h foram respectivamente 133,60%, 63,21% e 41,3%, quando comparadas entre si duas gravações de 7, 21 e 42 horas.

Conclusão - A grande variabilidade do número de EEVV na CCC durante o ciclo de um dia recomenda observações maiores do que esse período, na avaliação de drogas antiarrítmicas, sendo necessária diminuição maior do que

SPONTANEOUS VARIABILITY OF SINGLE AND COUPLED VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CHAGASIC MYOCARDITIS.

Purpose - To study the spontaneous variability of single (VPCs) and coupled (CVPCs) in patients with chronic Chagas' disease (CCD).

Patients and Methods - Twenty patients with CCD, 14 male, in class I and III NYHA, with frequent VPCs and CVPCs, free of drug therapy were studied. 21 hour Holter monitoring was done for 4 subsequent days.

The data analysis assessed the variation in the frequency of VPCs and CVPCs between patients, seven hour periods one hour periods in a hierarchical model by a Poisson process.

Results - a) the frequency of VPCs follows a circadian rhythm, closely related to the hourly variations of the mean heart rate; b) disregarding the heart rate influence on the variability of the ventricular arrhythmia, its behavior was at random and unpredictable; c) the minimal percentual reduction in VPCs/h that discriminated between antiarrhythmic effect and spontaneous between antiarrhythmic effect and spontaneous variability was 121.86% for sevenhour, 58.42% for 21-hour and 38.45% for 42-hour electrocardiographic monitoring periods; d) the same approach for the CVPCs revealed values of 133,8%, 63.21% and 41.3% respectively.

Conclusion - The large variability of ventricular arrhythmia in CCD during a 24 hour period makes necessary observations always longer. The minimal percentual reduction in VPCs/h that discriminated between antiarrhythmic effect and spontaneous variability

58,4% entre dias consecutivos para a relacionar a uma intervenção.

Palavras-chave *variabilidade da arritmia, cardiopatia chagásica, arritmia ventricular.*

might be 58.42% for two 21-hour electrocardiography monitoring periods.

Key words *arrhythmia variability; Chagasic myocarditis; ventricular arrhythmia.*

Arq Bras Cardiol 56/6: 445-450 Junho 1991

O potencial de letalidade da arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica (CCC) justifica estudos sobre o seu comportamento¹⁶,

Uma característica da arritmia ventricular é sua variação espontânea, já verificada em diversas cardiopatias⁷⁻¹⁶, porém pouco conhecida na CCC^{4 17-19}

A demonstração da eficácia de drogas antiarrítmicas, ou de outro procedimento, sobre as extrasístoles ventriculares (EEVV) requer modificações convincentemente maiores do que as admitidas como exclusivamente espontâneas. Ela deve ser feita para cada paciente, de forma a separar o que responde à droga daquele que não o faz^{9,11,13, 20-30}.

Neste contexto, Morganroth e col⁹ estabeleceram limites de referência sobre variação no número de EEVV em cardiopatias variadas, excluindo a CCC.

Analizamos a variabilidade espontânea de EEVV na CCC, objetivando fundamentar avaliações da eficácia de drogas anti-arrítmicas.

Foram selecionados 20 pacientes, 14 homens, com idades entre 26 e 60 (média = 40) anos, portadores de CCC com EEVV frequentes e pareadas (EEVV-P), clinicamente estáveis e em classe funcional (NYHA)³¹ I/II.

Doença arterial coronária foi afastada em 10 pacientes pela coronariografia normal e em dois pela necrópsia. O eletrocardiograma de esforço foi negativo em onze pacientes.

Os dados clínicos, eletrocardiográficos e radiográficos estão apresentados na tabela I.

Foi realizada gravação contínua do eletrocardiograma durante quatro dias consecutivos, em duas derivações simultâneas bipolares precordiais (CM5 e CM1), após suspensão de drogas anti-arrítmicas, e de digital, por período mínimo de cinco meias-vidas biológicas. De modo particular, a suspensão de amiodarona foi realizada 50 dias antes dos registros. Durante este tempo, os pacientes permaneceram exercendo suas atividades habituais.

As fitas foram analisadas pelos mesmos obser-

CASUÍSTICA E MÉTODOS

TABELA I Dados clínicos eletrocardiográficos radiológicos.							
Caso	Sexo	Idade (anos)	Manifestações clínicas	Classe Funcional	PRi(s)	Eletrocardiograma	Radiografia de tórax
1	M	45	P	I	0,16	BDAS + BRD + AIS	+
2	M	57	P - C	II	0,16	BDAS + BRD	+
3	F	60	P - D	II	0,18	BDAS + BRD	+
5	M	55	C	II	0,16	BDAS + BRD	+++
7	F	29	P - T	I	0,24	BRD	NL
8	M	41	AA	I	0,14	SVE	+
9	M	42	C - D - E	II	0,14	BDAS + BRD	+++
10	F	36	T	I	0,16	BDAS + BRD	NL
11	M	28	CD	II	0,16	AIIAL	++
13	M	40	T - P - C	II	0,14	BDAS + BRD	+
14	M	51	P	I	0,14	BDAS + BRD	NL
15	F	26	P - C - D	II	0,16	BDAS + BRD	+
16	M	40	T - P - AA	II	0,16	BDAS + AIS	NL
17	M	30	As	I	0,16	NL	NL
18	M	34	T - D	II	0,18	BDAS + BRD	++
19	M	35	C - E	II	0,24	BRD	+++
20	F	46	D - T	II	0,20	BRD	NL
21	M	32	T - D - P	II	0,16	BDAS	NL
22	M	47	T - P	I	0,20	BDAS + BRD	++
23	F	42	C - E	II	0,16	NL	+

BDAS: bloqueio divisional ântero superior, BRD: bloqueio de ramo direito; AIS: área inativa septal; AIIAL: área inativa inferior anterior lateral; NL: normal; P: palpitação; C: dispnéia; T: tontura; AA: angina atípica; As: assintomático; E: edema; Pri: intervalo PR; M: masculino; F: feminino.

valores, e de forma semi-automática. Os dados foram avaliados através de observação em monitor ou, quando necessário, através de registro em papel eletrocardiográfico.

O erro relativo (diferença de porcentagem entre a análise em tempo real e os dados fornecidos pelo sistema) foi avaliado pela contagem em tempo real em 20 segmentos de uma hora, selecionados aleatoriamente entre as 80 gravações realizadas e comparadas com os dados obtidos pelo sistema, tendo sido determinada média de 9,2 e desvio padrão de 6,8.

Para facilitar os cálculos e homogeneizar a comparação, os horários inicial e final de cada gravação foram 10:00 e 7:00 h (desprezando-se frações de hora), resultando em 21 horas de gravação/dia. Neste intervalo foram definidos os seguintes períodos: a) de sono (das 22:00 às 5:00 h); b) matutino (das 5:00 às 7:00 h e das 10:00 às 15:00 h) e c) vespertino (das 15:00 às 22:00 h).

As variáveis estudadas foram: 1) frequência cardíaca média/hora (FC); 2) número de EEVV/hora e 3) número de EEVV-P/hora.

Os procedimentos estatísticos foram aplicados, considerando os seguintes pontos: a) o conjunto de gráficos de auto-correlações e auto-correlações parciais da série original e da série filtrada pela frequência cardíaca³²; c) verificação e utilização do processo de Poisson como aproximação para contagem de extrassístoles³³⁻³⁵; d) utilização da "técnica dos modelos lineares" para obtenção da estimativa dos componentes da variância em função dos fatores Paciente (Pac), Dia (Dia), Período (Per) e Hora (H), usando:

$$Y_{ijkl} = m + PAC_i + DIA_{j(i)} + PER_{k(ij)} + H_{l(ijk)} + e_{ijkl}$$

sendo m = média geral, Y_{ijkl} = número de EEVV e número de EEVV-P, Pac_i = paciente; $Dia_{j(i)}$ = dia; $Per_{k(ij)}$ = período; $H_{l(ijk)}$ = hora e e_{ijkl} = erro causal não observável, em que os componentes são todos supostos aleatórios, não correlacionados entre si³⁶⁻³⁷. Estimamos os componentes de variancia do modelo, todos os fatores considerados aleatórios. Estabelecemos a porcentagem mínima de redução do número de EEVV/h necessária para atribuí-la à intervenção e não a uma variação espontânea, da seguinte forma: a diferença mínima que rejeita ao nível = 0,05, é

$$D = 2 \sqrt{(s^2 1/c + 1/t)} \text{ em que } S^2 = S^2_{dia} + S^2_{Per} / P + S^2_H / ph$$

em que p é o número de períodos de sete horas; h

o número de horas por período; c o número de dias monitorizados no periodo controle e T o número de dias monitorizados no periodo de teste. A porcentagem mínima de redução nos dados não transformados é dada por $100(e^D - 1)$; e) teste "t" de Student para comparação das médias horárias das EEVV e EEVV-P nos períodos pré-estabelecidos.

Os cálculos foram executados utilizando-se os "softwares" estatísticos SAS (Statistical Analysis System) e BMPD (Biomedical Computers Programs)³⁸.

RESULTADOS

A análise das séries temporais da FC revelou forte evidência circadiana, com ciclo de um dia, sendo estacionária através dos dias (fig. 1). A das EEVV/h identificou comportamento circadiano com ciclo de um dia, acompanhando o da FC (fig. 2).

A análise dos resíduos das séries do número de EEVV/h, filtrada pela FC mostrou distribuição do tipo "ruído branco" (observações não relacionadas de média zero)³⁵.

O número de EEVV pode ser avaliado por um processo de Poisson com parâmetro FC dependente da FC.

A porcentagem mínima de redução requerida na média horária das EEVV, a nível de confiança de 95% de uma gravação de controle para uma de teste, com durações de sete, 14 e 21 h foi, respectivamente, de 121.86, 75.68 e 58.42%. De duas gravações de controle para duas de teste foi, respectivamente, 75.68, 48.95 e 38.45%. De três gravações de controle para três de teste foi, respectivamente, 58.42, 38.45 e 30.43%. De duas gravações de controle para uma de teste foi, respectivamente, 90.40, 62.90 e 48.95% (tab. II).

A comparação da média horária das EEVV entre os períodos de sono e vigília mostrou diminuição significativa durante o sono ($p < 0.0001$), constante nos quatro dias em 12 pacientes, intermitente em quatro e ausente em quatro deles.

A análise das séries temporais das EEVV-P/h revelou comportamento circadiano pouco expressivo com ciclo de um dia. A dos resíduos das séries do número de EEVV-P/h, filtrada pela FC mostrou distribuição do tipo "ruído branco" (observações não relacionadas de média zero)³⁵.

O número de EEVV-P pode ser avaliado por processo de Poisson com parâmetros FC dependente da FC.

A porcentagem mínima de redução requerida na

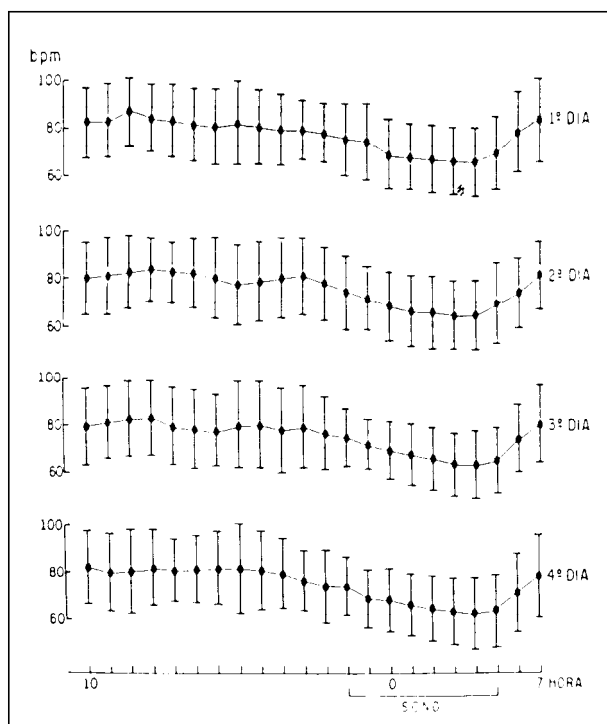


Fig. 1 - Frequência cardíaca média/hora nos quatro dias consecutivos de estudo. bpm - batimentos por minuto.

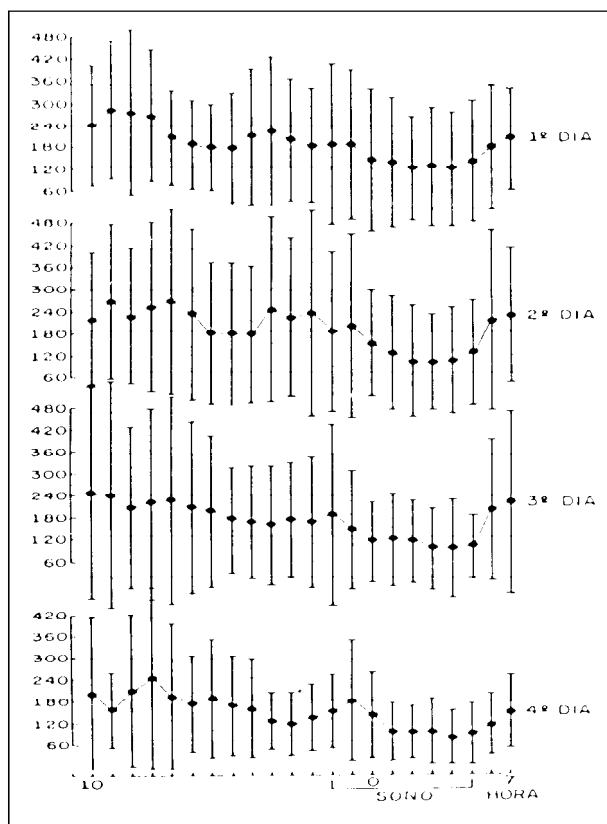


Fig. 2 - Número de extra-sístoles ventriculares/hora nos quatro dias consecutivos de estudo.

TABELA II Percentagem mínima de redução na média horária das extra-sístoles ventriculares requerida para demonstrar efeito atribuível a intervenção e não a variação espontânea (nível de confiança de 95%).

Horas de monitorização	Dias monitorizados		Percentagem de redução	
	Teste	Controle	Isoladas	Pareadas
7	1	1	121,86	133,60
14	1	1	75,68	82,20
21	1	1	58,42	63,21
21	2	2	38,45	41,39
21	3	3	30,43	32,68
21	2	1	48,95	52,84

média horária das EEVV-P a nível de confiança de 95%, de uma gravação de controle para uma de teste, com duração de 7, 14 e 21 h foi, respectivamente, 133.60, 82.80 e 60.21%. De duas de controle para duas de teste foi, respectivamente, 82.08, 52.84 e 41.39%. De duas de controle para três de teste foi, respectivamente 63.21, 41.39 e 32.68%. De duas de controle para uma de teste foi, respectivamente 108.15, 68.13 e 52.85%. (tab. II).

A comparação da média horária das EEVV-P entre os períodos de sono e vigília mostrou diminuição significativa ($p < 0.0001$).

DISCUSSÃO

A observação das séries dos dados (EEVV e EEVV-P) de cada paciente sugeriu a presença de ritmo circadiano acompanhando a FC. Este foi então filtrado de EEVV e EEVV-P através de ajustes por mínimos quadrados.

Os correlogramas dos resíduos desses ajustamentos mostraram que o processo de Poisson poderia ser razoável para modelar as séries de EEVV e EEVV-P, filtradas pela FC. Portanto, concluímos que EEVV e EEVV-P são processos de Poisson não homogêneos, com função de médias dependendo linearmente da FC.

Este fato tem conseqüências importantes. Por exemplo, se considerarmos dois intervalos disjuntos no tempo: $I_1 = (t_1, t_2)$ e $I_2 = (t_2, t_4)$ ($t_1 < t_2 < t_3 < t_4$) as variáveis aleatórias número de EEVV (EEVV-P) em I_1 e número em I_2 são independentes. Por outro lado o número de EEVV (EEVV-P) em um intervalo depende linearmente do comprimento do mesmo.

Não foi possível ajustar um só processo para todos os pacientes, porque as funções de média apresentaram grandes variações entre eles. Para prosseguir na análise e quantificar os efeitos dos vários fatores intervenientes (paciente, dia, período e hora), trabalhamos com modelos lineares ajustando

EEVV (EEVV-P). Usamos $\log \text{EEVV} + 1$ ($\log \text{EEVV-P} + 1$), pelas propriedades de distribuição destas variáveis.

Seguimos Morganroth e col⁹ e estimamos os componentes de variância do modelo, todos os fatores considerados aleatórios (tab. III).

A seguir, considerando que existia um período de monitorização antes de qualquer intervenção (período controle) e um após a intervenção (período teste), estabelecemos a percentagem mínima de redução do número de extra-sístoles necessária para atribuir tal redução a intervenção e não a uma variação espontânea da arritmia ventricular, conforme descrito em métodos.

Os limites da variação espontânea da extra-sístolia ventricular na CC ainda não foram analisados utilizando-se método tão exigente.

Nossos resultados sobre o comportamento das EEVV e EEVV-P na CCC permitiram verificar tratar-se de modelo com variações numéricas importantes entre pacientes e dentro do dia. Foram de 58,5% e 60,2% respectivamente os limites mínimos de redução exigidos para se demonstrar o efeito de um procedimento sobre as EEVV e EEVV-P mais do que sua variação espontânea, a nível de confiança de 95% entre duas gravações de 21 horas.

O comportamento das EEVV apresenta padrão circadiano, acompanhando a FC, com maior número

de eventos no período matutino e menor no do sono, resultado encontrado também em outras afecções^{9,16,18, 26, 24},

O método mais comumente utilizado por outros pesquisadores (tab. IV) foi derivado do proposto por Morganroth e col⁹, sendo que permite estimar as fontes de variância dentro do dia. Porém, independentemente do método a variabilidade observada foi sempre muito grande (55 a 95%). Além disso, nota-se que, quando os critérios de seleção e de análise estatística são semelhantes, seus valores são muito próximos.

Com relação à importância da cardiopatia de base na variabilidade das EEVV, Sami e col⁹ analisaram pacientes com cardiopatia isquêmica e Pratt e col¹⁶ compararam grupos com cardiopatia isquêmica e com múltiplos diagnósticos. Eles encontraram, nos pacientes com insuficiência coronariana, variabilidade de dia para dia menor, 84% contra 64% nos não coronarianos. Em todas as outras publicações os pacientes apresentaram diversos diagnósticos e classe funcional variável. Embora não se tenha comparado alguns, julgamos ser provável a associação da magnitude da variabilidade das EEVV com a cardiopatia de base, o que exige padrões diferenciados para cada diagnóstico.

Em conclusão o “modelo hierarquizado” usando como parâmetro o processo de Poisson parece

	Graus de liberdade	Soma de quadrados		Estimativa da variância		Percentagem de variância no grupo		Percentagem de variância em paciente individual	
		EEVV	EEVV-P	EEVV	EEVV-P	EEVV	EEVV P	EEVV	EEV-P
Paciente	19	200,20	368,33	0,1220	0,2233	45,00	51,67	—	—
Dia (Pac)	60	17,42	37,60	0,0	0,0	0,00	0,00	0,0	0,0
Período (Pac Dia)	160	88,91	100,78	0,0678	0,0702	25,00	16,23	45,5	33,6
Hora(Pac Dia Per)	1.440	117,06	199,75	0,0813	0,1387	30,00	32,10	54,5	66,4

Pac: paciente; Per: período.

Autor	N	Diagnóstico	EEVV/H	% Redução	Método
Morgauroth e col (9)	15	Vários	30	83	Hierarquizado
Sami e col (25)	21	I.Co.	48	65	Regressão linear
Shapiro e col (41)	162	Vários	30	70	Hierarquizado
	110	Vários	663	78	
Pratt e col (16)	57	I.Co.	528	84	Hierarquizado
	53	Não I. Co.	807	64	
Toivonen (45)	20	Vários	60	69	Regressão linear
Pratt e col (29)	88	Vários	103	95	Hierarquizado
Reader e col (44)	45	Vários	350	65	Regressão linear
Schmidt e col (43)	100	Vários	322	63	Regressão linear
Anastasiou-Nana e col (40)	47	Vários	30	55	Hierarquizado

I Co.: insuficiência coronária; N : número de pacientes.

ser de valor na avaliação da variabilidade da arritmia ventricular. Reduções superiores a 58,5% na ocorrência de EEVV, em observações maiores do que 21:00 h, são necessárias para se demonstrar o efeito de um procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A—Chagas' disease. A clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation*, 1956; 14: 1035-60.
2. Lopes ER, Moraes CA, Chapadeiro W et al—Prevalência de infecção chagásica em necrópsias no triângulo mineiro. *Rev Inst. Med. trop S Paulo*, 1984; 26: 125-9.
3. Porto CC—O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 1964; 17: 313-46.
4. Rassi A, Perini GE, Albieri MHPD—Arritmias paroxísticas na cardiopatia chagásica crônica. Estudo através da eletrocardiografia dinâmica. *Arq Bras Cardiol*. 1976; 29 (supl. 1): 89.
5. Maguire JH, Mott EK, Lehman JS et al—Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to Trypanosoma Cruzi in a rural community in northeast Brazil. *Am Heart J*. 1983; 105:287-94.
6. Brasil A—Evolução e Prognóstico da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*, 1965; 18: 365-80.
7. Canada WB, Woodeard W, Lee G et al—Circadian rhythm of hourly ventricular arrhythmia frequency in man. *Angiology*, 1983; 34:274-82.
8. Holter NJ—New method for heart studies. Continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science*, 1961; 134: 1214-20.
9. Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB—Limitations of routine long term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*, 1978; 58: 408-18.
10. Poblete PF, Kennedy HL, Caralis DG—Detection of ventricular ectopy in patients with coronary heart disease and normal subjects by exercise testing and ambulatory electrocardiographic. *Chest*, 1978; 74: 402-7.
11. Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, Debusk RFA new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation*. 1980; 62: 1172-9;
12. Vismara LA, Pratt C, Price JE, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT.—Correlation of the standard electrocardiogram and continuous ambulatory monitoring in the detection of ventricular arrhythmias in coronary patients. *J Electrocardiology*, 1977; 10: 299-304.
13. Winkle RA—Ambulatory electrocardiography and the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic ventricular arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*, 1980; 23: 99-128.
14. Winkle RA, Lopes MG, Fitzgerald JW, Goodman DJ, Schroeder JS—Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse *Circulation*, 1975; 52: 73-81.
15. Winkle RA, Peters F, Hall R—Characterization of ventricular tachyarrhythmias on ambulatory ECG recordings in post myocardial infarction patients: Arrhythmia detection and duration of recording, relationship between arrhythmia frequency and complexity, and day-to-day reproducibility. *Am Heart J*. 1981; 102: 162-9.
16. Pratt CM, Slymen DJ, Wierman AM et al—Analysis of the spontaneous variability of ventricular arrhythmias: Consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of ventricular tachycardia *Am J Cardiol*, 1985;56: 67-72.
17. Chiale PA, Halpern S, Nau GJ et al—Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis *Pace*, 1982; 5: 162-72.
18. Lorga AM, Greco OT, Miglino R et al—Variabilidade espontânea a curto e médio prazo da frequência das extra-sístoles ventriculares na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*, 1981; 37 (supl 1): 82.
19. Maguire JH, Ramos NB, Santana OO, Almeida DC, Guimaraes AC - Comparação do eletrocardiograma convencional com o eletrocardiograma dinâmico na avaliação das arritmias na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1981; 37 (supl 1): 82.
20. Bayes de Luna A—Valoración de la eficacia antiarrítmica por procedimientos incruentos *Rev Port Cardiol*, 1983; 2: 543-8.
21. Engler R, Ryan W, Lewinter M, Bluestein H, Karliner JS —Assessment of long-term antiarrhythmic therapy: Studies on the long-term efficacy and toxicity of tocainide. *Am J Cardiol*, 1979; 43: 612-18.
22. Harrison DC—Methods for documenting antiarrhythmic efficacy. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 37C-40C.
23. Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA—Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to arrhythmic management. *Am J Cardiol*, 1978; 41: 996-1004.
24. Podrid PJ, Lown B — Mexiletine for ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1981; 47: 895-902.
25. Sami M, Harrison DC, Kraemer H, Houston N, Shimasaki C, Debusk RF—Antiarrhythmic efficacy of encainide and quinidine: validation of a model for drug assessment. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 147-156
26. Shapiro W, Park J, Koch GG—Variability of spontaneous and exercise-induced ventricular arrhythmias in the absence and presence of treatment with acebutolol or quinidine. *Am J Cardiol*, 1982; 49:445-54.
27. Winkle RA—Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation*, 1978; 57: 1177-21.
28. Winkle RA, Gradman AH, Fitzgerald JW, Bell P—Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test: Comparison of propranolol, procainamide and quinidine. *Am J Cardiol*, 1978; 42: 473-80.
29. Pratt CM, Delclos G, Wierman AM et al—The changing base line of complex ventricular arrhythmias. A new consideration in assessing long-term antiarrhythmic drug therapy. *N Engl J Med*, 1985; 313: 1444-9.
30. Schmidt G, Ulm K, Barthel P, Goedel—Meinen L, Jahns G, Baedeker W—Spontaneous variability of simple and complex ventricular premature contractions during long time intervals in patients with severe organic heart disease *Circulation*. 1988; 78: 296-301.
31. Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 7ª ed. Boston, Little Brown, 1973 p. 266.
32. Morettin PA, Toloi CMC—Modelos para previsão de Series Temporais. Rio de Janeiro, Instituto de Matemática Pura e Aplicada, 1981.
33. Bailey NTJ — Marcov Processes in Continuous Time. In: The Elements of Stochastic Processes: with application to the Natural Sciences New York, John Wiley & Sons Inc., 1964 cap. 7. p.66.
34. Breiman L— Some Classical Models. In: Probability and Stochastic Processes With a View Toward Applications. Boston, Houghton Mifflin Company, 1969 cap. 2. p. 32.
35. Breiman L—Independent Random Variables. In: Probability and Stochastic Processes With a View Toward Applications. Boston, Houghton Mifflin Company, 1969 cap. 4, p. 93.
36. Scheffe H—Random-effects models. In: The Analysis of Variance. New York, John Wiley & Sons, Inc. 1959. cap 7, p. 221.
38. S.A.S: User's Guide: Statistics, 1982. ed., Cary NC; S.A.S. Institute.
39. Winkle RA—Ambulatory electrocardiography. *Mod Conc Cardio Dis*, 1980; 49: 7-12.
40. Anastasiou Nana MI, Menlove RL, Nanas JN, Anderson JL — Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as a function of time in patients with chronic arrhythmias *Circulation*, 1988; 78:285 6.
41. Shapiro W, Canada WB, Lee G, De Maria AN, Low RI, Mason DT, Laddu A—Comparison of two methods of analyzing frequency of ventricular arrhythmias. *Am Heart J*, 1982; 104: 874-5.
42. Thomas LJ, Miller JP—Long term ambulatory ECG recording in the determination of antidysrhythmic drug efficacy In: Lucchesi BR, Dingell JV, Schwartz RP Jr ed. *The Clinical Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs*. New York, Raven, 1984, p. 249.
43. Schmidt G, Ulm K, Barthel P—Variability of ventricular premature contractions *Circulation*, 1989; 79: 1149-51.
44. Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B — Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 656-61.
45. Toivonen L—Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment *Am J Cardiol*. 1987; 60: 608-12.