

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia**

**Efeitos da cimetidina na resposta cronotrópica  
ao teste cardiopulmonar**

**Gicela Risso Rocha**

**Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia  
para obtenção do título de Mestre em Cardiologia*

**Porto Alegre  
2002**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus filhos, Isadora e Felipe, pelo carinho e tolerância nas inúmeras vezes que ouviram, e foram abrigados a aceitar, que não seria possível pois eu não tinha tempo!

Ao Prof. Dr Jorge Pinto Ribeiro, pelos ensinamentos e, principalmente, pelo brilhantismo de suas idéias generosamente compartilhadas.

Ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio e estímulo para crescimento.

## SUMÁRIO

Resumo.....4

Abstract.....5

Efeitos da cimetidina na resposta cronotrópica ao teste de esforço cardiopulmonar

.....

Introdução.....6

Objetivos.....8

Material e métodos.....9

Resultados.....12

Discussão.....13

Conclusão.....16

Referências .....17

Effects of cimetidine on the chronotropic response to cardiopulmonary exercise testing

.....

Introduction .....24

Methods .....25

Results.....28

Discussion .....29

Conclusions .....31

References.....32

## Resumo

**Introdução:** A histamina exerce vários efeitos no desempenho cardíaco em humanos, os quais são mediados por receptores  $H_1$  e  $H_2$ . A ocorrência de bradicardia e distúrbio da condução atrioventricular tem sido descrita após a injeção intravenosa de cimetidina ou ranitidina, porém ainda não foi avaliado seu potencial efeito na resposta cronotrópica ao exercício com suas implicações sobre o valor prognóstico e diagnóstico do teste de esforço.

**Objetivo:** Testar a hipótese, através de ensaio clínico randomizado, de que a administração de cimetidina altera a resposta cronotrópica ao exercício.

**Material e Métodos:** Foram submetidos a dois testes cardiopulmonares, 20 indivíduos, após uso de placebo e de cimetidina. Os testes foram realizados em esteira rolante, com protocolo de rampa com análises diretas dos gases expirados. Foi avaliada frequência cardíaca máxima atingida, além da frequência cardíaca de repouso e no limiar anaeróbio.

**Resultados:** Os indivíduos estudados estavam igualmente distribuídos por sexo, com idade média ( $\pm$  desvio padrão) de  $43 \pm 11$  anos. Os exames com placebo e com cimetidina tiveram igual duração ( $578 \pm 90$  seg vs  $603 \pm 131$  seg) e igual  $VO_2$  pico ( $35 \pm 8$  ml/Kg.min vs  $35 \pm 8$  ml/Kg.min). A administração de cimetidina não apresentou efeito significativo na frequência cardíaca de repouso ( $75 \pm 10$  vs  $74 \pm 8$  bpm), no pico do esforço ( $176 \pm 12$  vs  $176 \pm 11$  bpm) e, da mesma forma, também não houve diferença entre as frequências cardíacas de pico e de repouso ( $101 \pm 14$  vs  $101 \pm 13$  bpm).

**Conclusão:** A administração de cimetidina por sete dias não altera a resposta cronotrópica ao exercício.

## Abstract

**Introduction:** Histamine has several effects mediated by H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors on human cardiac performance. Bradycardia and atrioventricular conduction disturbances have been reported after the IV administration of cimetidine or ranitidine. However, the potential effect of these drugs on the chronotropic response to exercise testing and the implications of this for the prognostic and diagnostic value of exercise testing are still to be determined.

**Aims.** To test the hypothesis that the administration of cimetidine will modify the chronotropic response to exercise testing through a random clinical trial.

**Methods and materials:** Twenty subjects underwent two cardiopulmonary tests after administration of a placebo and cimetidine. The tests were performed on a treadmill using a ramp protocol and direct analysis of the expired gases. Peak, resting and anaerobic threshold heart rate were recorded.

**Results:** The twenty subjects studied were equally distributed across sex with mean ( $\pm$  SD) age  $43 \pm 11$  years. Tests on placebo and on cimetidine presented similar duration ( $578 \pm 90$  sec vs  $603 \pm 131$  sec) and similar peak oxygen uptake ( $35 \pm 8$  ml/kg.min vs  $35 \pm 8$  ml/kg.min). Cimetidine administration had no significant effect on resting heart rate ( $75 \pm 10$  bpm vs  $74 \pm 8$  bpm), heart rate at peak exercise ( $176 \pm 12$  bpm vs  $176 \pm 11$  bpm), and on the difference between the peak and the resting heart rates ( $101 \pm 14$  bpm vs  $101 \pm 13$  bpm).

**Conclusion:** The administration of cimetidine for 7 days has no significant effect on the chronotropic response to exercise testing.

## Introdução

A frequência cardíaca é de fundamental importância no teste ergométrico, relevância reconhecida na literatura há quase 40 anos. Alcançar pelo menos a frequência cardíaca máxima prevista é um dos objetivos ao se iniciar uma ergometria, para que tenha maior sensibilidade para detecção de isquemia e, também, porque a avaliação da resposta cronotrópica ao esforço tem implicações prognósticas.<sup>1,2</sup>

Incompetência cronotrópica, definida como inadequado aumento da frequência ao exercício, pode ser responsável pela redução da acurácia dos testes não invasivos como ergometria e cintilografia de perfusão, sendo também considerada como um marcador da presença de doença coronariana, com implicações prognósticas. Conforme foi demonstrado em vários estudos, a sobrevida dos indivíduos parece estar diretamente relacionada com a capacidade de atingir a frequência cardíaca alvo, sendo considerada preditor de mortalidade importante e independente.<sup>1,2</sup> Portanto, o conhecimento de que medicamentos utilizados na prática possam interferir na frequência cardíaca durante o esforço se torna clinicamente importante.

A histamina exerce vários efeitos no desempenho cardíaco, que são mediados por receptores  $H_1$  e  $H_2$ .<sup>3,4</sup> Os receptores  $H_2$  respondem pelo efeito cronotrópico positivo da histamina, estando localizados principalmente no átrio direito e ao redor do nó sinusal.<sup>5</sup> Os inibidores dos receptores  $H_2$ , como a ranitidina e a cimetidina, amplamente utilizados na clínica médica desde os anos 70, têm sido responsabilizados pela ocorrência de bradicardia e distúrbios da condução átrio-ventricular.<sup>6</sup>

Dados preliminares de recente estudo observacional,<sup>7</sup> onde foram revisados testes ergométricos normais de 158 indivíduos que não faziam uso de medicação e testes ergométricos normais de 46 indivíduos que faziam uso de ranitidina ou cimetidina, demonstraram que o grupo sem medicação atingiu freqüências cardíacas mais elevadas com média ( $\pm$  desvio padrão) de  $98 \pm 5$  % da freqüência cardíaca máxima prevista, comparado a  $92 \pm 12$  % da freqüência cardíaca máxima prevista ( $P < 0,05$ ) atingido pelo grupo com medicação. Em uma análise de 47 indivíduos sem medicação e 24 indivíduos com medicação, pareados quanto ao sexo, idade e capacidade funcional, os indivíduos sem medicação apresentaram freqüência cardíaca máxima mais elevada ( $99 \pm 4$  % da prevista vs  $94 \pm 6$  % da prevista;  $P < 0,05$ ). Este estudo observacional, assim como dados de estudos experimentais em repouso, sugerem que indivíduos que fazem uso de bloqueadores  $H_2$  podem apresentar redução da freqüência cardíaca máxima no teste ergométrico.

**Objetivo:**

Testar a hipótese, através de ensaio clínico randomizado, de que a administração de cimetidina altera a resposta cronotrópica ao exercício.



## **Material e Métodos**

**Indivíduos.** Foram selecionados 24 indivíduos saudáveis, com idade entre 20 e 68 anos, não atletas, os quais concordaram em serem submetidos a testes cardiopulmonares, após uso de placebo e de cimetidina, 400 mg, duas vezes ao dia, durante uma semana. Todos os indivíduos foram informados previamente sobre os efeitos da medicação, riscos e desconfortos do estudo e assinaram termo de consentimento esclarecido. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram considerados critérios de exclusão: evidência de alterações isquêmicas durante o teste, interrupção no uso da medicação ou ingestão de outro medicamento durante o período, com efeito sobre a resposta cronotrópica .

**Protocolo.** Foi realizado um estudo duplo cego, randomizado, cruzado, onde 12 indivíduos receberam placebo na primeira fase do estudo e os outros 12 iniciaram com cimetidina, eliminando-se assim um fator de confusão pois, poderia haver melhor desempenho no segundo teste, apenas pelo aprendizado. Cada indivíduo fez uso, durante uma semana, de cimetidina, 400mg a cada 12 horas, ou placebo, também um comprimido duas vezes ao dia. Houve dez dias de intervalo entre o fim da primeira etapa e o início da segunda. O desfecho principal do estudo foi frequência cardíaca máxima atingida, expressa em termos absolutos e em percentual da frequência cardíaca máxima prevista, de acordo com a fórmula:  $220 - \text{idade}$ . Foram também avaliadas a frequência cardíaca de repouso e a frequência cardíaca no limiar anaeróbio.

**Teste Cardiopulmonar.** Doze indivíduos realizaram as duas etapas do estudo no laboratório cardiopulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e oito no Laboratório Cardiométodo, no Hospital Ernesto Dornelles, com mesmo médico responsável no primeiro e no segundo exame, o qual estava cego para a medicação que o indivíduo usava. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os testes foram realizados em esteira rolante (Imbramed, TK10200, Porto Alegre, Brasil), sendo o eletrocardiograma de 12 derivações continuamente monitorizado pelo sistema Elite (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil). No Hospital Ernesto Dornelles, utilizou-se mesmo tipo de esteira, e o registro do eletrocardiograma foi realizado por sistema computadorizado de eletrocardiograma Cardiax (Cardiax System, Budapeste, Hungria). Utilizou-se protocolo de rampa, conforme o número de METS previsto para a idade <sup>8</sup> e também considerando as características individuais em relação à atividade física desenvolvida habitualmente, sendo então estabelecida velocidade e inclinações iniciais com incrementos graduais de ambas, objetivando completar o protocolo entre 8 e 10 minutos. A mesma programação de rampa foi repetida na segunda etapa.

Os gases espirados foram analisados em sistema comercial Teem 100 - VO 2000 (Aerosport, Ann Arbor, USA), previamente validado por Novitsky et al <sup>9</sup> e Wideman et al.<sup>10</sup> As medidas foram feitas após haver estabilização dos valores iniciais, com adequado período de repouso e a cada 20 segundos durante o exercício, originando cálculos derivados, gráficos, tabelas e curvas de ventilação minuto ( $V_E$ ), produção de dióxido de carbono ( $V_{CO_2}$ ), consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), frequência cardíaca (FC), equivalente ventilatório de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ), equivalente ventilatório de dióxido de carbono ( $V_E/V_{CO_2}$ ) e razão de troca respiratória (R). O  $VO_2$  de pico atingido foi considerado como

consumo máximo de oxigênio ( $VO_2\text{max}$ ), utilizando como critério de preferência valores de R acima de 1,1.<sup>11</sup> O limiar anaeróbio foi determinado por único observador, pelos critérios de Beaver et al .<sup>11</sup>

**Análise estatística:** As variáveis são descritas como de média  $\pm$  desvio-padrão e analisadas no pacote estatístico SPSS. As variáveis dos testes cardiopulmonares sob ação de placebo e cimetidina foram comparadas com o teste “t” para amostras pareadas. O tamanho da amostra inicialmente estava previsto para 13 indivíduos, cálculo baseado no estudo observacional anteriormente realizado, com um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença de frequência cardíaca de pelo menos 10%, com um nível de significância de  $P < 0,05$  % . O aumento da mostra foi planejado para compensar eventuais perdas por problemas técnicos.

## Resultados

Dos 24 indivíduos incluídos, 20 concluíram as duas etapas previstas, sendo quatro excluídos pelas seguintes razões: três não conseguiram realizar a segunda etapa do estudo e um caso por haver apresentado inadequação à esteira utilizada. Os 20 indivíduos selecionados estavam igualmente distribuídos por sexo, com idade média de  $43,4 \pm 11$  anos, altura média de  $169 \pm 1$  cm, e índice de massa corporal de  $24,5 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. Os indivíduos apresentavam eletrocardiograma normal em repouso e durante o esforço. Não foram registradas arritmias ou distúrbios de condução.

A Tabela 1 apresenta os achados dos testes cardiopulmonares sob a ação cimetidina e placebo para os 20 indivíduos estudados. Os exames foram interrompidos por fadiga, com duração semelhante, preenchendo critérios para serem considerados como testes máximos. O VO<sub>2</sub> pico foi semelhante nos exames com placebo e com cimetidina. O grupo se caracterizou por adequado desempenho físico, sendo VO<sub>2</sub> pico, em média,  $96 \pm 16$  % do previsto.<sup>8</sup> O consumo de oxigênio no limiar anaeróbio também foi semelhante nos dois testes.

A Tabela 2 apresenta os achados de frequência cardíaca em repouso e durante os testes cardiopulmonares sob ação de placebo e cimetidina. Não houve diferença significativa nas frequências cardíacas de repouso, na intensidade do limiar anaeróbio, no pico do esforço, assim como na diferença entre a frequência cardíaca de pico e de repouso. Da mesma forma, a pressão arterial de pico foi semelhante nas duas condições.

## Discussão

A avaliação da resposta cronotrópica durante o teste de esforço, por ergometria convencional ou teste cardiopulmonar, tem implicações no desempenho diagnóstico dos exames. O valor arbitrário de 85 % da frequência cardíaca máxima prevista vem sendo utilizado para considerar um teste ergométrico apropriado para fins de diagnóstico de isquemia miocárdica. No teste cardiopulmonar, o mesmo percentual é valorizado como critério de esforço adequado<sup>11</sup>. Mais recentemente, a avaliação da resposta cronotrópica no teste ergométrico tem se mostrado de grande valor prognóstico. Lauer et al<sup>1,2</sup> acompanharam por três anos uma coorte de pacientes de baixo risco, para estabelecer o valor prognóstico da resposta cronotrópica ao teste de esforço, em comparação aos achados da cintilografia miocárdica. A sobrevivência do grupo no qual havia apenas defeito de perfusão na cintilografia foi similar àquela do grupo que apresentava resposta cronotrópica inadequada. Na análise multivariada, a incompetência cronotrópica foi identificada como importante e independente preditor de mortalidade.<sup>1</sup>

A resposta de frequência cardíaca ao teste de esforço depende de vários fatores e é modulada pelo sistema nervoso autônomo<sup>12</sup>. Durante o exercício dinâmico, com aumento progressivo de cargas, a frequência cardíaca aumenta linearmente através da retirada da influência parassimpática e do aumento da ação do sistema simpático sobre o nó sinusal.<sup>13</sup> Este aumento é proporcional à carga de trabalho, sendo influenciado por outros fatores, como idade, nível de condicionamento físico, doenças concomitantes e envolvimento com o exame.<sup>14,15</sup>

A histamina é reconhecida como um vasodilatador contribuindo no sistema simpático para regular a liberação de noradrenalina<sup>16</sup>. Essa ação parece ser mediada por receptores H<sub>2</sub>. Esses receptores são provavelmente pré-sinápticos, também responsáveis pela ação miocárdica.<sup>6</sup> A histamina está estocada em grande quantidade no tecido cardíaco, particularmente no átrio direito, ao redor do nó sinusal, nó átrio-ventricular e ventrículo direito. Os receptores são distribuídos diferentemente em vários pontos do coração, sendo que os receptores H<sub>2</sub> predominam no átrio direito, os receptores H<sub>1</sub> no átrio esquerdo, e o ventrículo direito contém ambos<sup>17</sup>. A função fisiológica da histamina em vários tecidos, não está totalmente esclarecida, porém estudos anteriores têm demonstrado que o coração responde à histamina com aumento da contratilidade e da automaticidade atrial.<sup>18,19</sup>

Inibidores H<sub>2</sub>, usados amplamente há vários anos, foram desenvolvidos para o tratamento da doença péptica<sup>20,21,22</sup>. A cimetidina foi o terceiro antagonista do receptor H<sub>2</sub> desenvolvido por Black e colaboradores, sendo que os dois primeiros componentes, burimamide e metiamide, foram inefetivos. Modificações na cadeia lateral possibilitaram absorção adequada por via oral, alcançando supressão farmacológica da secreção gástrica durante um período de 24 horas.<sup>23</sup> Estudos publicados na literatura referem efeitos da infusão intravenosa de cimetidina sobre o sistema cardiovascular em condição de repouso. Perugini e colaboradores<sup>24</sup>, num ensaio clínico randomizado, demonstraram o efeito da cimetidina na variação da frequência cardíaca, comparado com a administração de placebo, no mesmo grupo de indivíduos. A frequência cardíaca média de repouso, no grupo estudado, era de 71 ± 15 bpm e, com uso de cimetidina, baixou para 63 ± 13 bpm (p<0,001). A análise dos efeitos cardiovasculares da cimetidina em repouso sugere que este medicamento possa também atuar na frequência cardíaca de esforço. Patterson e Milne,<sup>25</sup>

em relato de caso, sugerem que o uso de inibidores H<sub>2</sub> pode aumentar o risco de desenvolver bloqueio atrioventricular.

Estes dados experimentais, assim como nossos achados prévios em um estudo observacional,<sup>7</sup> sugeriam um potencial efeito da cimetidina na resposta cronotrópica ao exercício, capaz inclusive de alterar o valor prognóstico e diagnóstico do teste de esforço. No presente estudo, observamos que, em indivíduos normais, com adequado desempenho físico, não parece haver diferença na resposta hemodinâmica ao esforço com o uso de cimetidina em doses regulares de manutenção, durante 7 dias. A resposta cronotrópica tem o mesmo valor, independente do uso desta medicação, a qual possivelmente não interfere no resultado do exame. Nossos achados estão de acordo com um estudo que avaliou o efeito da cimetidina nas respostas ao exercício. Saltissi et al,<sup>26</sup> em estudo duplo-cego, com 19 indivíduos, incluindo cardiopatas com arritmia ventricular freqüente, em uso de medicamentos como diuréticos e dimenidrato, avaliou o efeito dos inibidores H<sub>2</sub> no teste ergométrico convencional. Não encontrou diferença significativa na freqüência cardíaca máxima ao esforço, porém a presença de extrassístoles ventriculares em 15 dos 19 indivíduos, dificultou o estudo. A avaliação da freqüência cardíaca, com sua marcada variabilidade espontânea, em presença de arritmia ventricular, fica prejudicada.

## **Conclusão**

A administração de cimetidina, por sete dias, não altera a resposta cronotrópica ao exercício.



## Referências

1. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281:524-9.
2. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. *Circulation* 1996; 93:1520-6.
3. Baumann G, Felix S B, Heidecke CD, et al. Apparent superiority of H<sub>2</sub> – receptor stimulation and simultaneous  $\beta$ -blockade over conventional treatment with  $\beta$  - sympathomimetic drugs in post-acute myocardial infarction: cardiac effects of impromidine – a new specific H<sub>2</sub> – receptor agonist – in the surviving catecholamine – insensitive myocardium. *Agents and Actions* 1984;15:3-4.
4. Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Hemodynamic effects of different H<sub>2</sub> – receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:302-8.
5. Baumann G, Permanetter B, Wirzfelce A. Possible value of H<sub>2</sub> receptor agonist for treatment of catecholamine – insensitive congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1984;24:165–77.
6. Mantelli L, Amerini S, Picchi A, Mugelli A, Ledda F. Some characteristics of the inotropic effects of histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor agonists in coparison with those of alpha- and beta- adrenoreceptor agonists. *Agents and Actions* 1982;12:1-2.
7. Gicela R, Guimarães M, Ribeiro JP. Efeito de inibidores H<sub>2</sub> na resposta cronotrópica ao teste ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (resumo)*, 2000;74(supl. I):15.
8. Gibbons R, Balady G, Bricker T et al. American College of Cardiology / American Heart Association guidelines for exercise testing, *JAm Coll Cardiol* 2002;30:260-315.

9. Novitsky S, Segal KR, Chart-Aryamontri B, et al. Validity of a new portable indirect calorimeter: the Aerosport TEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:104-6.
10. Wideman L, Stoudemire NM, Pass KA, et al. Assessment of the Aerosport Teem 100 portable metabolic measurement system. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:509-15
11. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. *Principals of exercise testing and interpretation, including pathophysiology and clinical application.* Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
12. Hammond KH, Kelly T, Froelicher V. Radionuclide imaging correlates of heart impairment during maximal exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:826-33.
13. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80:314-323.
14. Robert D, Wiens RD, Lafia P, Marder CM, Evans RG, Kennedy HL. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *Am J Cardiol* 1984; 54:74 -8.
15. Fletcher GF, Balady GJ, Froelicher VF, et al. Exercise standards, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1995 ;91:580-665.
16. Oyie T, Saikawa T, Hara M, Ono H, Seike M, Sakata T. H<sub>2</sub> – Blocker modulates heart rate variability. *Heart Vessels* 1999;14:137-42.
17. Hinrichsen H, Atef H, Wilhelm K. Hemodynamic effects of different H<sub>2</sub> - receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:302-8
18. Meyer EC, Sommers K, Wyck M, Avenant JC. Inotropic effects of ranitidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:301-3.
19. Hu WH, Wang KY, Hwang DS, Ting CT, Wu TC. Histamine 2 receptor blocker – ranitidine and sinus node dysfunction. *Chung Hua I Tsa Chih (Taipei)* 1997; 60: 1-17.

20. Deakin M, Williams JG. Histamine H<sub>2</sub> -receptor antagonists in peptic ulcer disease. *Drugs* 1998; 44:709-19.
21. Larsson H, Carlsson E, Sundell G. Effects of omeprazole and cimetidine on gastric acid secretion and right atrial beating frequency in isolated organ preparations from guinea pig. *Digestion* 1984; 29: 12-8.
22. Baciewicz AM, Baciewicz FA Jr. Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am Heart J* 1989;118:144-54.
23. Wormslay KG. Safety profile of ranitidine (review). *Drugs* 1993;46: 976-85.
24. Perugini P, Zoni M, Chiarella F, Caponnetto S. Effeti della cimetidina sull'apparato cardiovascolare di soggetti normali. *Arch Sc Med* 1979;136:725-729.
25. Patterson LJ, Milne B. Latex anaphylaxis causing heart block: role of ranitidine. *Can J Anaesth* 1999;46:776-8.
26. Saltissi S, Crowther A, Byrne C, Coltart DJ. The effects of chronic oral cimetidine therapy on the cardiovascular system in man. *Br J Clin Pharmac* 1981;11: 497-503.

Tabela 1

Resultados dos testes cardiopulmonares para 20 indivíduos  
sob ação de placebo ou cimetidina

	<b>Placebo</b>	<b>Cimetidina</b>
<b>Tempo (segundos)</b>	578 ± 90	603 ± 131
<b>VO<sub>2</sub> pico (ml/kg.min)</b>	34,9 ± 7,7	35,2 ± 7,6
<b>VCO<sub>2</sub> pico (l/min)</b>	3,07 ± 0,83	2,99 ± 0,91
<b>V<sub>E</sub> pico (l/min)</b>	71 ± 18	72 ± 17
<b>R pico</b>	1,23 ± 0,13	1,21 ± 0,15
<b>VO<sub>2</sub> no Limiar anaeróbio (%VO<sub>2</sub> pico)</b>	52 ± 7	50 ± 9

*\*Valores apresentados como média e desvio padrão com  $p > 0,05$*

Tabela 2

Respostas da frequência cardíaca e pressão arterial aos testes cardiopulmonares para 20 indivíduos sob ação de placebo ou cimetidina.

	<b>Placebo</b>	<b>Cimetidina</b>
<b>FC repouso (bpm)</b>	75 ± 10	74 ± 8
<b>FC pico (bpm)</b>	176 ± 12	176 ± 11
<b>Diferença FC repouso-pico (bpm)</b>	101 ± 14	101 ± 13
<b>FC Limiar Anaeróbio (bpm)</b>	121 ± 12	122 ± 13
<b>% FC máxima prevista</b>	101 ± 7	101 ± 6
<b>Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)</b>	174 ± 12	171 ± 13

*\*Valores apresentados como média e desvio padrão com  $p > 0,05$*

FC: frequência cardíaca

# Effects of cimetidine on the chronotropic response to cardiopulmonary exercise testing

Gicela R. Rocha<sup>1</sup>, Ricardo Stein<sup>2</sup>, Jorge P. Ribeiro<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Cardiométodo Laboratory, Hospital Ernesto Dornelles,*

<sup>2</sup>*Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,*

*and* <sup>3</sup>*Department of Medicine, Faculty of Medicine,*

*Federal University of Rio Grande do Sul,*

*Porto Alegre, Brazil*

Running title: Effects of cimetidine on chronotropic response to exercise

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD  
Associate Professor and Chief, Cardiology Division,  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Rua Ramiro Barcelos 2350,  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 3168344  
Fax: +55 51 3168657  
E-mail: [jpribeiro@cpovo.net](mailto:jpribeiro@cpovo.net)

## Abstract

**Introduction:** Histamine has several effects mediated by H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors on human cardiac performance. Bradycardia and atrioventricular conduction disturbances have been reported after the IV administration of cimetidine or ranitidine. However, the potential effect of these drugs on the chronotropic response to exercise testing and the implications of this for the prognostic and diagnostic value of exercise testing are still to be determined.

**Aims.** To test the hypothesis that the administration of cimetidine will modify the chronotropic response to exercise testing through a random clinical trial.

**Methods and materials:** Twenty subjects underwent two cardiopulmonary tests after administration of a placebo and cimetidine. The tests were performed on a treadmill using a ramp protocol and direct analysis of the expired gases. Peak, resting and anaerobic threshold heart rate were recorded.

**Results:** The twenty subjects studied were equally distributed across sex with mean ( $\pm$  SD) age  $43 \pm 11$  years. Tests on placebo and on cimetidine presented similar duration ( $578 \pm 90$  sec vs  $603 \pm 131$  sec) and similar peak oxygen uptake ( $35 \pm 8$  ml/kg.min vs  $35 \pm 8$  ml/kg.min). Cimetidine administration had no significant effect on resting heart rate ( $75 \pm 10$  bpm vs  $74 \pm 8$  bpm), heart rate at peak exercise ( $176 \pm 12$  bpm vs  $176 \pm 11$  bpm), and on the difference between the peak and the resting heart rates ( $101 \pm 14$  bpm vs  $101 \pm 13$  bpm).

**Conclusion:** The administration of cimetidine for 7 days has no significant effect on the chronotropic response to exercise testing.

## Introduction

The fact that the heart rate is a key element in ergometric exercise testing has been acknowledged in medical literature for over 40 years. One of the aims when beginning an exercise testing program is to reach the maximum predicted heart rate so that greater sensitivity in the detection of ischemia is achieved. The assessment of the chronotropic response to exercise testing also has prognostic implications<sup>1,2</sup>.

Chronotropic incompetence (CI), the attenuated HR response to exercise, may be blamed for the loss of accuracy in non-invasive tests such as exercise testing and perfusion scintigraphy. CI is also considered to be a coronary disease marker with implications for prognosis. As several studies have demonstrated, the survival of individuals seems to be closely connected with their ability to reach their age-predicted heart rate, an important and independent mortality predictor<sup>1,2</sup>. Therefore, it is clinically important to know which drugs used in medical practice may interfere with the heart rate during exercise testing.

Histamine has several effects on cardiac performance, mediated by H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors<sup>3,4</sup>. The latter are responsible for the positive chronotropic effect of histamine and are found mainly in the right atrium and around the sinus node<sup>5</sup>. H<sub>2</sub> receptor inhibitors such as ranitidine and cimetidine, widely used in medical practice since the 1970s, have been linked with cases of brachycardia and atrioventricular conduction disturbances<sup>6</sup>.

Preliminary data from a recent observation study<sup>7</sup>, where normal ergometric tests of 158 subjects not using any drugs and of 46 individuals who took ranitidine or cimetidine



were reviewed, shows that the group taking no medication reached higher heart rates, with a mean ( $\pm$  standard deviation) of  $98 \pm 5$  % of the maximum age-predicted heart rate when compared with  $92 \pm 12$  % of the maximum age-predicted heart rate ( $P < 0.05$ ) of the second group. In a study of 47 subjects taking no medication and 24 subjects on medication, paired according to sex, aged and functional capacity, revealed that those who took no medication showed higher maximum heart rates ( $99 \pm$  % of the age-predicted value vs.  $94 \pm$  % of the age-predicted value;  $P < 0.05$ ). This observation study combined with data from experimental resting studies suggest that individuals who use H<sub>2</sub> blockers may show lower maximum heart rates during ergometric testing. Therefore, this randomized trial was conducted to test the hypothesis that the administration of cimetidine may modify the chronotropic response to exercise testing.

**Aims.** To test the hypothesis that the administration of cimetidine will modify the chronotropic response to exercise testing through a random clinical trial.

## **Methods**

**Subjects.** The study selected 24 eligible healthy subjects, ages between 20 and 68 years, not athletes, who agreed to undergo cardiopulmonary exercise testing after the administration of placebo and 400 mg cimetidine twice a day for one week. Prior to beginning, all were informed of the effects of this drug, the risks and the discomfort involved in the study and granted their written informed consent. The study was approved by the Committee of Ethics in Research of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Exclusion criteria were: evidence of ischemic changes during the test, interruption in the use of the drug or use of any other drug which could affect the chronometric response during the tests.

**Protocol.** A double-blind random cross-over study was carried out with 12 subjects, who were given a placebo in the first phase of the test while twelve others started with cimetidine. This was done to eliminate a potential source of confusion as the subjects could show a better performance in the second treadmill test because of the “learning effect”. Each subject took either 400 mg cimetidine or a placebo pill every two hours for a week. There was a ten-day interval between the end of the first phase and the beginning of the second phase of the test. The main outcome of this study was the maximum HR reached expressed in absolute figures and as a percentage of the maximum age-predicted HR according to the formula:  $220 - \text{age}$ . The resting and anaerobic threshold HRs were also determined.

**Cardiopulmonary testing.** Twelve subjects underwent the two phases of the study at the Cardiopulmonary Laboratory of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre and eight others at the Cardiometodo Laboratory of the Hospital Ernesto Dornelles under the supervision of the same physician in both tests. This physician was not aware of which drug the patients were taking. At the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, the tests were run on a treadmill (Imbramed, TK10200, Porto Alegre, Brazil), and the 12-derivative ECG was permanently monitored using the Elite System (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brazil). At the Hospital Ernesto Dornelles, the same type of treadmill was used and the ECG was recorded using a Cardiax automated ECG system (Cardiax Systems, Budapest, Hungary). A ramp protocol was used according to the METS number predicted for each age<sup>8</sup> and also taking into consideration the characteristics of each individual in relation to their routine physical activities. After that, initial speed and inclination were established and these were gradually increased in order to complete the protocol between 8 and 10 minutes. The same ramp

program was repeated in the second phase of the study.

The expired gases were analyzed in the Teem 100 - VO 2000 system (Aerosport, Ann Arbor, USA), prevalidated by Novitsky et al <sup>9</sup> and Wideman <sup>10</sup>. The readings were made after the stabilization of initial values, with an appropriate interval of rest and then every 20 seconds during the exercise. This yielded derived calculations, graphs, tables and minute ventilation ( $V_E$ ), carbon dioxide production ( $V_{CO_2}$ ), oxygen uptake ( $VO_2$ ), heart rate (HR), ventilatory equivalent for oxygen ( $V_E/VO_2$ ), ventilatory equivalent for carbon dioxide ( $V_E/V_{CO_2}$ ) and respiratory exchange ratio (R) curve. The peak  $VO_2$  reached was used as the maximum oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ), using as a reference criterion R values above 1.1 <sup>11</sup>. The ventilatory anaerobic threshold and the compensation point were determined by a single observer after the criteria of Wassereman *et al* and Beaver *et al* <sup>11</sup>.

**Statistical analysis:** The variables represent the mean values and their corresponding standard deviations and are analyzed using the SPSS statistical software. The cardiopulmonary tests variables under the effect of the placebo and cimetidine were compared with the “t” test for paired samples. The initial sample size was to be 13 according to the observation study previously carried out to yield a statistical power of 80% and detect a difference in heart rates of at least 10% with a significance level of  $P < 0.05$  %. The larger sample size was planned to compensate possible losses caused by technical difficulties.

## Results

Of the 24 subjects included in the study, 20 finished the two phases as planned and four had to be excluded: three were not able to complete the second phase of the study as arranged and one was not able to use the treadmill selected in the study. The 20 subjects then selected were equally distributed in two groups according to sex, with average age  $43.4 \pm 11$  years, average height  $169 \pm 1$ cm and average body mass index  $24.5 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. Their ECG was normal at rest and during exercise. No arrhythmia or conduction disorders were recorded.

Table 1 shows the findings of cardiopulmonary tests under the effect of cimetidine and placebo for the 20 subjects studied. The exams were interrupted by fatigue and has similar length after fulfilling the criteria to be considered as maximum tests. The peak VO<sub>2</sub> was similar in the placebo and cimetidine test. The group was characterized by satisfactory physical condition, and peak VO<sub>2</sub> peak fell within 96% of the predicted value, on average. The ATVO<sub>2</sub> was similar in both tests.

Table 2 presents the findings of heart rate at rest and during cardiopulmonary tests under the effect of placebo and cimetidine. There was no significant difference in resting heart rate, anaerobic threshold intensity, peak exercise, nor in the difference between peak and resting heart rate. Similarly, the peak arterial blood pressure was similar in both conditions.

## Discussion

The assessment of the chronotropic response during exercise testing, through conventional ergometry or cardiopulmonary tests has implications to the diagnostic

performance of exams. The arbitrary value of 85% of the maximum age-predicted heart rate has been used to validate the suitability of ergometric tests for the diagnosis of myocardial ischemia. In cardiopulmonary testing, the same percentage is used as a criterion of suitable exercise<sup>11</sup>. More recently, the assessment of the chronotropic response to ergometric testing has shown great prognostic value. Lauer et al<sup>1,2</sup> followed a cohort of low-risk patients for three years to establish the prognostic value of chronotropic response to exercise testing in contrast with the findings of myocardial scintigraphy. The survival rate of the group showing only perfusion defects in scintigraphy was similar to that of the group with unsuitable chronotropic response. In the multivariate analysis, chronotropic incompetence was identified as an important independent mortality predictor<sup>1</sup>.

The response of heart rate to exercise testing depends on several factors and is modulated by the autonomic nervous system<sup>12</sup>. During dynamic exercise with gradual load increase, the heart rate increases linearly through the removal of parasympathetic influence and the increased action of the sympathetic system on the sinus node<sup>13</sup> and is influenced by several factors such as age, workload, physical conditioning, existing disease and commitment to the examination<sup>14,15</sup>

Histamine is a known vasodilator and in the sympathetic system it has a regulatory effect on noradrenaline release<sup>16</sup>. The inhibition seems to be mediated by H<sub>2</sub> receptors. These receptors, which are most likely presynaptic, are also responsible for myocardial action<sup>6</sup>. Large amounts of histamine are stored in the heart tissue, particularly in the right atrium, around the sinus node, the atrioventricular node and the right ventricle. Receptors are distributed in different ways around different areas of the heart, with H<sub>2</sub> receptors prevalent in the right atrium, H<sub>1</sub> receptors in the left atrium and the right ventricle showing

both<sup>17</sup>. The physiologic function of histamine in several tissues is not fully known but previous studies have shown that the heart responds to histamine by increasing atrial contractility and automaticity<sup>18, 19</sup>.

H<sub>2</sub> inhibitors have been used for several years and were first developed to treat peptic disease.<sup>20,21,22</sup> The cimetidine was the third H<sub>2</sub> receptor antagonist developed by Black and colleagues, with the first two drugs - burimamide and metiamide – being ineffective. Changes to the lateral chain achieved adequate oral absorption and suppression of gastric secretion for a period of 24 hours<sup>23</sup>. Literature studies describe the effects of IV infusion of cimetidine on the cardiovascular system at rest. Perugini et al<sup>24</sup> in a random clinical trial demonstrated the effect of cimetidine on heart rate variation when compared to a placebo in the same group of subjects. The average resting heart rate in the groups under study was 71 ±15 bpm. After administration of cimetidine, it fell to 63 ± 13 bpm. (p<0.001). The analysis of the cardiovascular effects of cimetidine in a resting individual suggests that this drug may also affect the heart rate during exercise. Patterson and Milne<sup>25</sup>, in a case report, suggest that the use of H<sub>2</sub> inhibitors may increase the risk of atrioventricular block.

These experimental data, combined with our previous findings from an observation study,<sup>7</sup> suggested that the cimetidine would have a potential effect on the chronotropic response to exercise, which could alter the prognostic and diagnostic value of exercise testing. In the present study, it was observed that in normal subjects, with appropriate physical performance, there seems to be no difference in the hemodynamic response to exercise with the use of cimetidine in regular maintenance doses for a period of 7 days. The chronotropic response is unchanged after the administration of the drug, which possibly

does not interfere on the exam results. These findings are in agreement with the study that assessed the effect of cimetidine on the response to exercise. Saltissi et al<sup>26</sup>, in a double-blind study involving 19 subjects including cardiopaths with frequent ventricular arrhythmia who used drugs such as diuretics and dimenidrate, assessed the effect of H<sub>2</sub> inhibitors on conventional ergometric testing. No significant difference was found in their maximum heart rate during exercise. However, the occurrence of ventricular extrasystoles in 15 out of 19 subjects made assessment difficult. The assessment of heart rate, with its marked spontaneous oscillations, is adversely affected in the presence of ventricular arrhythmia.

In conclusion, the administration of cimetidine for seven days does not change the chronotropic response to exercise testing.

## References

1. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281:524-9.
2. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. *Circulation* 1996; 93:1520-6.
3. Baumann G, Felix S B, Heidecke CD, et al. Apparent superiority of H<sub>2</sub> – receptor stimulation and simultaneous  $\beta$ -blockade over conventional treatment with  $\beta$  - sympathomimetic drugs in post-acute myocardial infarction: cardiac effects of impromidine – a new specific H<sub>2</sub> – receptor agonist – in the surviving catecholamine – insensitive myocardium. *Agents and Actions* 1984;15:3-4.
4. Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Hemodynamic effects of different H<sub>2</sub> – receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:302-8.
5. Baumann G, Permanetter B, Wirzfelce A. Possible value of H<sub>2</sub> receptor agonist for treatment of catecholamine – insensitive congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1984;24:165–77.
6. Mantelli L, Amerini S, Picchi A, Mugelli A, Ledda F. Some characteristics of the inotropic effects of histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor agonists in coparison with those of alpha- and beta- adrenoreceptor agonists. *Agents and Actions* 1982;12:1-2.
7. Gicela R, Guimarães M, Ribeiro JP. Efeito de inibidores H<sub>2</sub> na resposta cronotrópica ao teste ergométrico. *Arquivos Brasil. de Cardiologia (resumo)*,2000;74(supl. I):15.



8. Gibbons R, Balady G, Bricker T et al. American College of Cardiology / American Heart Association guidelines for exercise testing, *J Am Coll Cardiol* 2002;30:260-315.
9. Novitsky S, Segal KR, Chart-Aryamontri B, et al. Validity of a new portable indirect calorimeter: the Aerosport TEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:104-6.
10. Wideman L, Stoudemire NM, Pass KA, et al. Assessment of the Aerosport Teem 100 portable metabolic measurement system. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:509-15
11. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. *Principals of exercise testing and interpretation, including pathophysiology and clinical application.* Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
12. Hammond KH, Kelly T, Froelicher V. Radionuclide imaging correlates of heart impairment during maximal exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:826-33.
13. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80:314-323.
14. Robert D, Wiens RD, Lafia P, Marder CM, Evans RG, Kennedy HL. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *Am J Cardiol* 1984; 54:74 -8.
15. Fletcher GF, Balady GJ, Froelicher VF, et al. Exercise standards, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1995 ;91:580-665.
16. Oyie T, Saikawa T, Hara M, Ono H, Seike M, Sakata T. H<sub>2</sub> – Blocker modulates heart rate variability. *Heart Vessels* 1999;14:137-42.
17. Hinrichsen H, Atef H, Wilhelm K. Hemodynamic effects of different H<sub>2</sub> - receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:302-8

18. Meyer EC, Sommers K, Wyck M, Avenant JC. Inotropic effects of ranitidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:301-3.
19. Hu WH, Wang KY, Hwang DS, Ting CT. Histamine 2 receptor blocker – ranitidine and sinus node dysfunction. *Chung Hua I Tsa Chih (Taipei)* 1997; 60: 1-17.
20. Deakin M, Williams JG. Histamine H<sub>2</sub> -receptor antagonists in peptic ulcer disease. *Drugs* 1998; 44:709-19.
21. Larsson H, Carlsson E, Sundell G. Effects of omeprazole and cimetidine on gastric acid secretion and right atrial beating frequency in isolated organ preparations from guinea pig. *Digestion* 1984; 29: 12-8.
22. Baciewicz AM, Baciewicz FA Jr. Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. *Am Heart J* 1989;118:144-54.
23. Wormsley KG. Safety profile of ranitidine (review). *Drugs* 1993;46: 976-85.
24. Perugini P, Zoni M, Chiarella F, Caponnetto S. Effeti della cimetidina sull'apparato cardiovascolare di soggetti normali. *Arch Sc Med* 1979;136:725-729.
25. Patterson LJ, Milne B. Latex anaphylaxis causing heart block: role of ranitidine. *Can J Anaesth* 1999;46:776-8.
26. Saltissi S, Crowther A, Byrne C, Coltart DJ. The effects of chronic oral cimetidine therapy on the cardiovascular system in man. *Br J Clin Pharmac* 1981;11: 497-503.

**Table 1**

Results of cardiopulmonary tests for 20 subjects under the effect of placebo or cimetidine

	<b>Placebo</b>	<b>Cimetidine</b>
<b>Time (s)</b>	578 ± 90	603 ± 131
<b>Peak VO<sub>2</sub> (ml/kg.min)</b>	34.9 ± 7.7	35.2 ± 7.6
<b>Peak VCO<sub>2</sub> (l/min)</b>	3.07 ± 0.83	2.99 ± 0.91
<b>Peak V<sub>E</sub> (l/min)</b>	71 ± 18	72 ± 17
<b>Peak R</b>	1.23 ± 0.13	1.21 ± 0.15
<b>Anaerobic threshold VO<sub>2</sub> (% peak VO<sub>2</sub>)</b>	52 ± 7	50 ± 9

*\*Mean values and standard deviation p>0.05*

**Table 2**

Response of heart rate and arterial blood pressure to cardiopulmonary tests in 20 subjects under the effect of placebo or cimetidine.

	<b>Placebo</b>	<b>Cimetidine</b>
<b>Resting HR (bpm)</b>	75 ± 10	74 ± 8
<b>Peak HR (bpm)</b>	176 ± 12	176 ± 11
<b>Difference resting-peak HR (bpm)</b>	101 ± 14	101 ± 13
<b>Anaerobic threshold HR (bpm)</b>	121 ± 12	122 ± 13
<b>% maximum age-predicted HR</b>	101 ± 7	101 ± 6
<b>Maximum systolic blood pressure (mm Hg)</b>	174 ± 12	171 ± 13

*Mean values and standard deviation  $p > 0.05$*

*HR: heart rate*