

Resposta Cronotrópica ao Teste Cardiopulmonar após o Uso de Cimetidina

Effects of Cimetidine on Chronotropic Response to Cardiopulmonary Exercise Testing

Gicela Risso Rocha, Ricardo Stein, Márcio R. Guimarães, Jorge Pinto Ribeiro
Clínica Cardiométodo, Hospital Ernesto Dornelles, Hospital de Clínicas de Porto Alegre -UFRGS - Porto Alegre, RS

OBJETIVO

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

MÉTODOS

Foram selecionados 24 indivíduos saudáveis, com idade entre 20 e 68 anos, não-atletas, os quais concordaram em ser submetidos a testes cardiopulmonares, após uso de placebo e de cimetidina, 400 mg, duas vezes ao dia, durante uma semana. 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 do limiar anaeróbico.

RESULTADOS

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

CONCLUSÃO

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

PALAVRAS-CHAVE

Resposta cronotrópica, teste cardiopulmonar, cimetidina, receptores H_1 e H_2 , histamina.

OBJECTIVE

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

METHODS

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 of cimetidine twice a day for one week. 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 ± 11 years. Tests on placebo and on cimetidine presented similar duration (578 ± 90 sec vs 603 ± 131 sec) and similar peak oxygen uptake (35 ± 8 ml/kg.min vs 35 ± 8 ml/kg.min). Cimetidine administration had no significant effect on resting heart rate (75 ± 10 bpm vs 74 ± 8 bpm), heart rate at peak exercise (176 ± 12 bpm vs 176 ± 11 bpm), and on the difference between the peak and the resting heart rates – delta HR (101 ± 14 bpm vs 101 ± 13 bpm).

CONCLUSION

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

KEY WORDS

Chronotropic response, cardiopulmonary exercise testing, cimetidine, H_1 and H_2 receptors, histamine.

A frequência cardíaca é de fundamental importância no teste ergométrico, relevância reconhecida na literatura há quase quarenta 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^{1,2}.

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 alguns 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^{1,2}. 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 ^{3,4}. Os receptores H_2 respondem pelo efeito cronotrópico positivo da histamina, localizando-se principalmente no átrio direito e ao redor do nó sinusal⁵. 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 atrioventricular⁶.

Dados preliminares de recente estudo observacional⁷, quando 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 frequências cardíacas mais elevadas com média (\pm desvio padrão) de $98 \pm 5\%$ da frequência cardíaca máxima prevista, comparado a $92 \pm 12\%$ da frequência 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 frequência cardíaca máxima mais elevada ($99 \pm 4\%$ da prevista vs $94 \pm 6\%$ da prevista; $p < 0,05$). Esse estudo observacional, assim como dados de estudos experimentais em repouso, sugere que indivíduos que fazem uso de bloqueadores H_2 podem apresentar redução da frequência cardíaca máxima no teste ergométrico.

MÉTODOS

Foram selecionados 24 indivíduos saudáveis, com idade entre vinte e 68 anos, não-atletas, os quais concordaram em ser 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 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.

Foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, cruzado, no qual 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, 400 mg 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 porcentual da frequência cardíaca máxima prevista, de acordo com a fórmula: $220 - idade$. Foram também avaliadas a frequência cardíaca de repouso e no limiar anaeróbico. Os registros foram considerados de repouso após período de descanso de pelo menos 5 minutos, com frequência cardíaca estável. Um avaliador determinou a frequência cardíaca, considerando a média de registros em 6 segundos.

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 o mesmo médico responsável no primeiro e no segundo exames, o qual estava cegado 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 doze derivações continuamente monitorizado pelo sistema Elite (Micromed-Biotecnologia, Brasília, Brasil). No Hospital Ernesto Dornelles, utilizou-se o 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 idade⁸, considerando também as características individuais em relação à atividade física desenvolvida habitualmente, sendo então estabelecidas 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 e cols.⁹ e Wideman e cols.¹⁰, e periodicamente calibrado com

volumes e gases de concentração conhecidos. 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 (VCO_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/VCO_2) e razão de troca respiratória (R). O VO_2 pico atingido foi considerado como consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico), utilizando como critério de maximalidade, valores de R acima de 1,1¹¹. O limiar anaeróbico foi determinado por único observador.

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 logísticos e/ou técnicos.

RESULTADOS

Dos 24 indivíduos incluídos, 20 concluíram as duas etapas previstas, tendo sido 4 excluídos pelas seguintes razões: 3 não conseguiram realizar a segunda etapa do estudo, e 1 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 ± 1 cm, e índice de massa corporal de $24,5 \pm 3$ kg/m². Os indivíduos apresentavam eletrocardiograma normal em repouso e durante o esforço. Não foram registrados arritmias ou distúrbios de condução, ou qualquer intercorrência clínica durante e após os testes.

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_2 pico foi semelhante nos exames com placebo e com cimetidina. O grupo se caracterizou por adequado desempenho físico, sendo VO_2 pico, em média, $96 \pm 16\%$ do previsto⁸. O consumo de oxigênio no limiar anaeróbico 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 anaeróbico, no pico do esforço,

Tabela 1 – Resultados dos testes cardiopulmonares para 20 indivíduos sob ação de placebo ou cimetidina

	Placebo	Cimetidina
Tempo (segundos)	578 \pm 90*	603 \pm 131
VO_2 pico (ml/kg.min)	34,9 \pm 7,7*	35,2 \pm 7,6
VCO_2 pico (l/min)	3,07 \pm 0,83*	2,99 \pm 0,91
V_E pico (l/min)	71 \pm 18*	72 \pm 17
R pico	1,23 \pm 0,13*	1,21 \pm 0,15
VO_2 no Limiar anaeróbico (% VO_2 pico)	52 \pm 7*	50 \pm 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

	Placebo	Cimetidina
FC repouso (bpm)	75 \pm 10*	74 \pm 8
FC pico (bpm)	176 \pm 12*	176 \pm 11
Diferença FC repouso-pico (bpm)	101 \pm 14*	101 \pm 13
FC Limiar anaeróbico (bpm)	121 \pm 12*	122 \pm 13
% FC máxima prevista	101 \pm 7*	101 \pm 6
Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)	174 \pm 12*	171 \pm 13

*Valores apresentados como média e desvio padrão com $p > 0,05$
FC: frequência cardíaca

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 adequado¹¹. Mais recentemente, a avaliação da resposta cronotrópica no teste ergométrico tem se mostrado de grande valor prognóstico. Lauer e cols.^{1,2} 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 sobrevida 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 fator preditor independente de mortalidade¹.

A resposta de frequência cardíaca ao teste de esforço

depende de vários fatores e é modulada pelo sistema nervoso autonômico¹². Durante o exercício dinâmico, com aumento progressivo de cargas, a frequência cardíaca aumenta linearmente mediante a retirada da influência parassimpática e do aumento da ação do sistema simpático sobre o nó sinusal¹³. Esse 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^{14,15}.

A histamina é reconhecida como um vasodilatador contribuindo no sistema simpático para regular a liberação de noradrenalina¹⁶. Essa ação parece ser mediada por receptores H₂. Esses receptores são provavelmente pré-sinápticos, também responsáveis pela ação miocárdica⁶. A histamina está estocada em grande quantidade no tecido cardíaco, particularmente no átrio direito, ao redor do nó sinusal, nó atrioventricular e ventrículo direito. Os receptores são distribuídos diferentemente em vários pontos do coração; os receptores H₂ predominam no átrio direito, os receptores H₁ no átrio esquerdo, e o ventrículo direito contém ambos¹⁷. 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^{18,19}.

Inibidores H₂, usados amplamente há vários anos, foram desenvolvidos para o tratamento da doença péptica²⁰⁻²³. Estudos encontrados na literatura referem efeitos da infusão intravenosa de cimetidina sobre o sistema cardiovascular em condição de repouso. Perugini e cols.²⁴, em um ensaio clínico randomizado, demonstraram o efeito da cimetidina na variação da frequência cardíaca, comparado-a com a administração de placebo, em um mesmo grupo de indivíduos. Nessa amostra, a frequência cardíaca média de repouso foi 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 esse medicamento possa também atuar na frequência cardíaca de esforço. Patterson e Milne²⁵, em relato de caso, sugerem que o uso de inibidores H₂ possa aumentar o risco de desenvolver bloqueio atrioventricular.

Esses dados experimentais, assim como achados prévios de um estudo observacional⁷, desenvolvido em nosso laboratório, sugeriam um potencial efeito da cimetidina na resposta cronotrópica ao exercício, capaz mesmo de alterar o valor prognóstico e diagnóstico do teste de esforço. No presente estudo, observamos que, em indivíduos saudáveis, com adequado desempenho físico, não parece haver diferença na resposta hemodinâmica ao esforço com o uso de cimetidina em doses regulares de manutenção, durante sete dias. A resposta cronotrópica apresenta índices semelhantes, independentemente do uso da cimetidina, a qual possivelmente não interfere no resultado do exame. Nossos achados estão de acordo com

outros estudos que avaliaram os efeitos da cimetidina nas respostas ao exercício. Saltissi e cols.²⁶, em estudo duplo-cego, com 19 indivíduos, incluindo cardiopatas com arritmia ventricular freqüente, em uso de medicamentos como diuréticos e dimenidrato, avaliaram o efeito dos inibidores H₂ no teste ergométrico convencional. Os autores não encontraram diferença significativa na frequência cardíaca máxima ao esforço, porém a presença de extra-sístoles ventriculares em 15 dos 19 indivíduos prejudicou a interpretação dos resultados do estudo. A avaliação da frequência cardíaca, com sua marcada variabilidade espontânea, em presença de arritmia ventricular, fica comprometida. Da mesma forma, Hughes e cols.²⁷, em ensaio clínico, compararam os efeitos de cimetidina, ranitidina e placebo em 19 pessoas com idade entre 28 e 51 anos, com o objetivo de avaliar os efeitos sobre o sistema cardiovascular dos inibidores H₂, considerando que freqüentemente há dificuldade no diagnóstico diferencial de doenças pépticas e cardiopatia isquêmica. O estudo não mostrou diferença entre os efeitos das medicações quando comparadas entre si e na comparação com placebo, no grupo estudado. Daniel Hilleman e cols.²⁸ avaliaram os efeitos da terapêutica oral, durante sete dias, com cimetidina, famotidina e ranitidina, comparando essas drogas com placebo. O objetivo foi observar a ação dos inibidores H₂ sobre a função ventricular esquerda e sobre a capacidade de exercício, em um grupo de 15 homens saudáveis, com idade média de 26±3 anos. Os autores concluíram não haver diferença significativa na função ventricular e na capacidade de exercício aeróbico entre os exames realizados com medicamentos quando comparado ao placebo. É importante salientar que em nenhum desses estudos supracitados o desfecho principal relacionava-se à análise da frequência cardíaca, fato esse que distingue nosso experimento dos demais.

O estudo apresenta limitações, pois foi realizado em indivíduos normais, com adequado índice de massa corporal, com boa aptidão física, conforme a *American Heart Association* (VO₂ pico de aproximadamente 35 ml/Kg/min, para média de idade de 43 anos), sem doença péptica, sem obesidade ou qualquer comorbidade (com doença cardiovascular ou diabetes mellitus). Nessas pessoas, os mecanismos de ajustes fisiológicos, em presença de sistema autonômico íntegro, poderiam dificultar a avaliação de efeitos menores sobre o bloqueio da ação da histamina.

Novos estudos serão necessários para adequado esclarecimento, como o efeito em indivíduos com diabetes mellitus, em que há significante concordância entre a ocorrência de distúrbios do sistema autonômico e a presença de *Helicobacter pylori*²⁹.

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 H₂-receptor stimulation and simultaneous β -blockade over conventional treatment with β -sympathomimetic drugs in post-acute myocardial infarction: cardiac effects of impromidine – a new specific H₂-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 H₂-receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:302-8.
5. Baumann G, Permanetter B, Wirzfelce A. Possible value of H₂-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 H₁ and H₂ 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 H₂ na resposta cronotrópica ao teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol (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 indiretc 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;80:314-23.
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 standarts, a statement for healthcare professionals from de American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1995;91:580-665.
16. Oyie T, Saikawa T, Hara M, Ono H, Seike M, Sakata T. H₂-Blocker modulates heart rate variability. *Heart Vessels* 1999;14:137-42.
17. Hinrichsen H, Atef H, Wilhelm K. Hemodynamic effects of different H₂-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 H₂-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 Jr FA. 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;136:725-29.
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 Pharmacol* 1981;11:497-503.
27. Hughes DG, Dowling EA, De Meersman RE. Cardiovascular Effect of H₂ Antagonista *J Clin Pharmacol* 1989;29:472-7.
28. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Williams MA. Impact of cronical oral H₂ antagonista terapy on left ventricular systolic funtion and exercise capacity. *J Clin Pharmacol* 1992;32:1033-7.
29. Gentile S, Turco S, Oliveiro B. The role of autonomic neuropathy as a risk of *Helicobater pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabete melitus. *Diabetes Res Clin Pratic* 1998;42:41-8.