

## REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.4070063

UDC: 616.329/.33-008.17-089.832



## EXAMINAREA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ PRE-OPERATORIE ÎN CHIRURGIA ANTI-REFLUX – DETERMINAREA FACTORILOR PREDICTIVI (REVIUL LITERATURII)

### PRE-OPERATIVE CLINICAL AND PARACLINICAL EXAMINATION IN ANTI-REFLUX SURGERY – DETERMINATION OF PREDICTIVE FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Serghei Cumpătă<sup>1</sup>, student-doctorand, asist. univ.

<sup>1</sup> Catedra Chirurgie generală-semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

#### Rezumat

**Obiective.** Boala de reflux gastro-esofagian reprezintă, actualmente, o afecțiune cronică cu o prevalență înaltă, iar 10-30% în populațiile occidentale prezintă săptămânal simptome ale bolii. Tratamentul standard al bolii de reflux gastro-esofagian include modificări ale stilului de viață, modificări ale dietei și medicație antisecretorie. Totuși, în cazul bolii de reflux gastro-esofagian refractară la tratamentul medicamentos, sunt indicate diferite metode endoscopice și chirurgicale de tratament. Fundoplicatura laparoscopică este, în prezent, cea mai frecventă intervenție chirurgicală anti-reflux în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian. Rezultatele fundoplicaturii laparoscopice descrise în literatura de specialitate curentă, indică faptul că este extrem de eficientă în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian studiile clinice demonstrând ameliorarea simptomelor în perioada precoce, la aproximativ 85-90% dintre pacienți. Cu toate acestea, încă nu se cunosc factorii clinici sau instrumentali, ce sunt capabili să prezică un rezultat bun postoperator. Scopul lucrării este efectuarea unui reviu sistematic asupra metodelor de examinare clinică și paraclinică preoperatorie la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian și stabilirea factorilor predictivi ai rezultatului intervenției chirurgicale.

**Material și Metodă.** A fost efectuată o căutare structurată, în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 20 de ani. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring".

**Rezultate.** Practic, toți factorii – demografici, anatomici ai regiunii joncțiunii eso-gastrice, clinici (cum ar fi prezența simptomelor tipice sau atipice), precum și instrumentali (prezența de esofagită la endoscopie, dismotilitatea esofagiană, determinată prin manometrie esofagiană cu rezoluție înaltă sau tipurile de reflux determinate cu ajutorul impedanței pH-metrice) – ai pacienților ce urmează să suporte o fundoplicatură laparoscopică pentru boala de reflux gastro-esofagian – pot fi factori asociați cu ameliorarea simptomatică și o rată crescută a satisfacției pacienților.

**Concluzii.** Predictibilitatea succesului în urma fundoplicaturii laparoscopice este direct proporțională cu nivelul de certitudine că boala de reflux gastro-esofagian este cauza de bază a simptomelor pacientului. Examinarea paraclinică preoperatorie este obligatorie, datorită capacității sale de a stratifica mai bine pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian și de a stabili asocierea simptomelor cu refluxul gastro-esofagian.

**Cuvinte-cheie:** BRGE, fundoplicatură laparoscopică, rezultatele chirurgiei anti-reflux, factori predictivi.

#### Summary

**Objectives.** Gastro-esophageal reflux disease is nowadays a highly prevalent, chronic condition, with 10% to 30% of Western populations affected by weekly symptoms. The standard treatment for gastro-esophageal reflux disease includes lifestyle modifications, dietary changes and antisecretory medication. However, in case of gastro-esophageal reflux disease refractory to conservative treatment, different endoscopic and surgical methods of treatment are indicated. Laparoscopic fundoplication is currently the most commonly performed anti-reflux operation for management of gastro-esophageal reflux disease. Outcomes, described in current literature, following laparoscopic fundoplication, indicate that it is highly effective for the treatment of gastro-esophageal reflux disease; early clinical studies demonstrate relief of symptoms in approximately 85-90% of patients. However, it is still unclear which factors, clinical or instrumental, are able to predict a good outcome after surgery. Thus, we conducted a literature review of studies aimed to identify the factors that predict success of anti-reflux surgery.

**Materials and Methods.** A structured search was performed in the PubMed electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 20 years. The search terms used (in English) were: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring".

**Results.** Practically, all demographic, esophagogastric junction anatomic conditions, clinical features (such as typical or atypical symptoms presence), as well as instrumental data (such as presence of esophagitis at endoscopy, or motility patterns determined by esophageal high resolution manometry or reflux patterns determined by means of impedance-pH monitoring) of patients undergoing laparoscopic fundoplication for gastro-esophageal reflux disease can be factors associated with symptomatic relief and a high patient satisfaction rate.

**Conclusions.** The predictability of success after laparoscopic fundoplication is directly proportional to the level of certainty that gastro-esophageal reflux disease is the root cause of the patient's symptoms. Pre-operative paraclinical examination is mandatory, due to its ability to better stratify patients with gastro-esophageal reflux disease and to establish the association of symptoms with gastroesophageal reflux.

**Keywords:** GERD, laparoscopic fundoplication, anti-reflux surgery outcomes, predictive factors.

## Introducere

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), actualmente, este cea mai frecvent întâlnită patologie a tractului gastrointestinal, care ocupă 75% din totalitatea patologiilor esofagiene, fiind, pe bună dreptate, numită „boala secolului XXI” [1]. Cu toate acestea, pe parcursul unei îndelungate perioade de timp, nu a existat o definiție pe larg acceptată. Conform „Consensului de la Montreal” (2005) [1], BRGE este o stare patologică, care se dezvoltă când refluxul gastro-esofagian provoacă manifestări clinice deranjante și/sau duce la dezvoltarea complicațiilor.

În țările occidentale, de la 10% până la 20% din populație suferă de BRGE [2]. În Statele Unite ale Americii, se estimează că aproximativ 7-10% dintre adulți manifestă, zilnic, simptome ale refluxului gastro-esofagian, 10-20% - cel puțin o dată pe săptămână, și 25-45% - cel puțin o dată pe lună [2]. În Republica Moldova, afecțiunea este mai frecventă decât se raportează, deși prevalența BRGE nu este precizată din cauza tabloului clinic polimorf și insuficienței metodelor de explorare paraclinică, necesare pentru confirmarea diagnosticului. Conform Biroului Național de Statistică Medicală, date epidemiologice privind BRGE la nivel național nu sunt. Lipsesc și datele statistice despre incidența și prevalența acestei patologii în populația adultă și pediatrică din Republica Moldova. Totuși, în 2012 Scorpan și coaut. [3], anchetând 1820 respondenți, au raportat că pirozisul a fost depistat la 77,4% din populația matură, acest fapt indicând o prevalență înaltă a maladiei în cauză.

Impactul economic al acestei boli este unul semnificativ, cu costuri directe de aproape 10 miliarde \$ și costuri indirecte legate de scăderea productivității - 75 de miliarde \$ [4]. Impactul acesteia asupra calității vieții nu este mai puțin devastator, în special, în cazul refluxului gastro-esofagian netratat, refractar sau asociat cu complicații (esofagita erozivă, strictura esofagiană, aspirație, astm, esofag Barrett, adenocarcinom esofagian). BRGE se manifestă prin simptome tipice, cum ar fi pirozisul (senzația de arsură retrosternală), regurgitarea și disfagia, și atipice, cum ar fi tusea, răgușeala, senzația de globus, durere retro-sternală non-cardiacă, eroziuni dentare. În plus, BRGE poate contribui la dezvoltarea unor boli pulmonare, cum ar fi astmul cu debut tardiv (la adulți) [5] și fibroza pulmonară idiopatică [6]. Este important de menționat că aceste semne extra-esofagiene pot avea multiple cauze, adesea non-BRGE, însă cauzalitatea dintre refluxul gastro-esofagian și aceste entități clinice este dificil de dovedit.

Majoritatea pacienților cu forme ușoare ale BRGE se tratează eficient prin modificări alimentare și ale stilului de viață, și/sau remedii antisecretorii, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (IPP) sau H<sub>2</sub>-histaminoblocanții [7]. O analiză sistematică recentă a demonstrat că, în pofida supresiei acide adecvate, 32% dintre pacienții din studii randomizate și 45% din studiile observaționale, s-au dovedit a avea simptome persistente [8]. Deși medicația antisecretorie reduce sau elimină pirozisul, crescând pH-ul secrețiilor gastrice, această terapie nu abordează bariera anatomică anti-reflux defectă și episoadele de expunere esofagiană la conținut cu un pH neutru sau bazic, care persistă la unii pacienți. Astfel, eșecul terapiei cu IPP, la unii pacienți, evidențierea recentă a efectelor adverse și a cheltuielilor elevate legate de terapia îndelungată cu IPP, au dus la creșterea rolului tratamentului chirurgical [9].

Actualmente, în cazurile refractare la tratamentul medicamentos, sunt indicate diferite procedee chirurgicale și endoscopice. Fundoplicția laparoscopică (FL) este considerată, la

moment, „standardul de aur” în tratamentul chirurgical al BRGE. Odată cu prima descriere a fundoplicției deschise, făcută de către Rudolph Nissen, tocmai în 1956 [10], și dezvoltarea ulterioară a tehnicilor laparoscopice, eficacitatea și siguranța FL au dus la creșterea utilizării acesteia în întreaga lume. Indicațiile către chirurgia anti-reflux, stabilite de Societatea Americană de Chirurgie Endoscopică și Gastro-intestinală (SAGES) în 2010 și Asociația Americană de Gastroenterologie în 2013, acceptate ulterior universal în lume, sunt:

- Eșuarea tratamentului medicamentos (controlul inadecvat al simptomelor, regurgitare severă recalcitrantă supresiei acide sau reacții adverse la IPP);

- Optarea pentru intervenție chirurgicală, în pofida tratamentului medicamentos eficient (din considerentele scăderii calității vieții, necesitatea de lungă durată în IPP, costul ridicat al medicamentelor);

- Apariția complicațiilor BRGE (ex. esofag Barrett, strictura peptică) [11, 12];

- Prezența semnelor extra-esofagiene (tusea persistentă, astmul, răgușeala, durerea retrosternală non-cardiacă, aspirația) [13-16].

Coexistența esofagului Barrett cu simptomele BRGE este considerată, de mulți, o indicație clară pentru operația anti-reflux [17]. Totuși, indicația FL, în cazul esofagului Barrett asimptomatic, rămâne una controversată. În timp ce a fost raportată o regresie mai evidentă a schimbărilor metaplastice ale esofagului Barrett în populația post-chirurgicală, comparativ cu pacienții tratați medicamentos, până în prezent nu există date concludente ce ar demonstra îmbunătățirea ratei de adenocarcinom esofagian [18, 19].

Rezultatele chirurgiei anti-reflux relevă o eficiență înaltă la pacienții cu BRGE, ameliorarea simptomelor fiind atestată la circa 85-90% din pacienți în perioada postoperatorie precoce [20, 21]. În pofida acestor date încurajatoare, FL se asociază cu complicații care pot necesita intervenție repetată din cauza: eșecului operației (hernierea manșonului, disruperea, telescoparea sau răsucirea fundoplicției), persistenței simptomelor BRGE, disfagiei postoperatorii, sindromului „gas-bloat” și dismotilității esofagiene [22, 23]. De asemenea, nu este clară incidența reală a chirurgiei anti-reflux repetate (*redo surgery*), din cauza subraportării acesteia sau raportării a unui număr mic, în studii uni-centrice. Inițial, în anii '90, prin prisma creșterii vertiginoase a efectuării FL, rata reoperației era destul de mare. Lafullarde și coaut. a raportat o rată de re-intervenție după FL de 10% [23]. Această rată a diminuat în timp, ajungând la circa 5% [25]. Un reviu sistematic, efectuat pentru FL electivă, a documentat o incidență de reoperație de aproximativ 0,6% [26]. În studiul național din Danemarca, a fost raportată o incidență a operației repetate de aproape 5% la 2589 de pacienți [27].

Luând în considerare numărul tot mai mare de pacienți cu BRGE, fără esofagită dovedită endoscopic (boala de reflux non-erozivă - BRNE; endoscopic negativă), selectați pentru FL, o semnificație deosebită o are selecția atentă a pacienților susceptibili pentru un rezultat postoperator de succes. Practic toți factorii - demografici, anatomici ai regiunii eso-gastrice, precum și datele examinării clinice și instrumentale ale pacienților supuși FL pentru BRGE, pot releva indicatori predictivi ai unui rezultat bun postoperator. Având în vedere acest lucru, am efectuat un reviu al studiilor care au identificat factorii predictivi ai rezultatului FL.

### Materiale și metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate după anul 2000, în baza electronică de date MEDLINE folosind motorul de căutare PubMed și HINARI - program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: "gastroesophageal reflux disease", "GERD", "preoperative examination", "laparoscopic anti-reflux surgery", "Nissen fundoplication", "fundoplication predictor factors", "outcome predictors", "esophageal 24h pH monitoring", "esophageal pH-impedance monitoring". Au fost selectate articolele originale, meta-analize, serii de cazuri relevante temei cercetate. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Au fost incluse lucrările științifice care au abordat chirurgia laparoscopică anti-reflux la pacienții cu diferite forme clinice de BRGE, rezultatele fundoplicației laparoscopice în dependență de datele preoperatorii - demografice, clinice și paraclinice. Au fost excluse articolele ce vizau operațiile deschise anti-reflux și rezultatele acestora, precum și metodele endoscopice de tratament.

### Rezultate și Discuții

Ca rezultat al studierii surselor bibliografice, au fost selectați factorii predictivi - demografici, clinici, anatomici, endoscopici, manometrici, pH-metrici, care ar avea un impact asupra rezultatelor chirurgiei laparoscopice anti-reflux la pacienții cu BRGE.

### Factorii demografici

Unele studii au relevat faptul că genul se poate asocia cu manifestări clinice diferite ale BRGE. Pacienții de gen feminin, cu BRGE, au prezentat scoruri simptomatice mai mari decât bărbații, însă, la pH-metria diurnă - valori mai mici ale expunerii esofagului la acid [28, 29]. În aceeași manieră, vârsta pare să influențeze prezentarea clinică, iar simptomele asociate cu BRGE sunt mai ușoare la vârstnici, cu o incidență mai mare de complicații [30]. În 2009, un studiu a investigat impactul sexului și vârstei asupra rezultatului de 5 ani al FL [31]. Beck și coaut. au arătat că femeile au avut mai multe șanse să raporteze un rezultat mai nesatisfăcător decât bărbații, descriind pirozis, disfagie și o rată mai mică de satisfacție după operație. În schimb, vârsta nu a prejudiciat rezultatul chirurgical, în pofida incidenței crescute la vârstnici a esofagitei complicate și expunerea la acid [32]. Aceste rezultate au fost, de asemenea, confirmate de două serii mari de cazuri din Italia care au comparat rezultatul chirurgiei anti-reflux la pacienții sub și peste 65 de ani [33, 34].

Excesul masei corporale și obezitatea sunt asociate cu creșterea presiunii intra-abdominale, prezența herniei hiatale, frecvența crescută a episoadelor de relaxare tranzitorie ale sfîcterului esofagian inferior (SEI), diminuarea presiunii SEI și a golirii gastrice, astfel, crescând timpul de expunere esofagiană la acid (TEA) și numărul total de episoade de reflux (NTR), care au un rol cert în etiopatogenia BRGE și apariția simptomelor [33, 34]. Recent, Luketina și coaut. [35] au evaluat, retrospectiv, rezultatele chirurgiei anti-reflux la pacienții obezi vs normoponderali, cu BRGE. Indicele masei corporale (IMC) crescut nu a fost asociat cu rezultatele mai slabe, reducerea scorului Velanovich, recurența BRGE și ratele de reoperație fiind similare atât la pacienții obezi, cât și la cei cu masă corporală normală. Aceste date sunt în concordanță cu mai multe serii de cazuri [36, 37] și, doar puține studii, au raportat rezultate

mai slabe după FL la subiecții obezi, cu creșterea dificultăților intraoperatorii și a riscului de reherniere [38]. În cele din urmă, un studiu, efectuat pe o mare cohortă de pacienți din Carolina de Nord, a sugerat că prezența preoperatorie a comorbidităților, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau patologiiile pulmonare, este puțin probabil să afecteze rezultatul FL [39].

### Factorii clinici: simptomatologia

Tabloul clinic al BRGE include simptome tipice și atipice, precum și semne extra-esofagiene și sindroame asociate. Pirozisul și regurgitarea sunt considerate repere clinice ale refluxului gastro-esofagian. Simptomele atipice ale BRGE includ durerea toracică non-cardiacă și manifestările extra-esofagiene precum tusea cronică, astmul, laringita cronică și eroziunile dentare. De asemenea, manifestările dispeptice și ale sindromului de colon iritabil pot fi prezente în până la 50% dintre pacienții cu BRGE [40].

Multe studii au fost efectuate pentru a evalua ameliorarea simptomatice după FL, în scopul estimării eficienței clinice. Morgenthal și coaut. [41] au studiat o cohortă de 166 de subiecți, cu o supraveghere posoperatorie de peste 11 ani. Autorii au arătat că prezența simptomelor tipice a fost un factor predictiv pentru un rezultat bun, pe termen lung, după FL. Lundell și coaut. [42] au efectuat un reviu sistematic asupra rezultatului chirurgiei anti-reflux. Ei au evidențiat că pacienții nu au prezentat pirozis în primul an după FL, dar acesta a reapărut în timp, fiind raportat după 10 ani în 35,8% cazuri. În mod similar, pacienții cu regurgitare au raportat o ușurare substanțială în primul an postoperator, dar cu o recidivă în 29,1% cazuri, la 10 ani după FL [42].

Obținerea remisiei simptomelor atipice ale BRGE, prin chirurgie anti-reflux, rămâne, la moment, un obiectiv provocator. Într-un reviu recent, Koch și coaut. nu au găsit date sigure cu privire la eficacitatea FL în ameliorarea acestor manifestări, chiar dacă majoritatea studiilor au demonstrat un anumit grad de îmbunătățire [43]. Cu toate acestea, atunci când un pacient este selectat în baza pH-metriei (cu/fără impedanță), FL a arătat o ameliorare semnificativă a simptomelor extra-esofagiene. Adaba și coaut. [44] au studiat simptomele respiratorii la pacienții cu BRGE, care, ulterior, au fost supuși FL. Aceștia au stratificat populația studiată în 3 grupuri: doar pacienți cu tuse, pacienți cu tuse asociată cu alte simptome respiratorii (astm, bronșită, boli pulmonare interstițiale și răgușeală) și pacienții cu alte simptome respiratorii (fără tuse). Pacienții, care au avut doar tuse, au demonstrat, pe termen scurt și lung, o rată mai mare a ameliorării clinice, spre deosebire de cei din celelalte 2 grupuri, acest studiu fiind, totuși, limitat prin numărul mic de pacienți. Această tendință a fost observată și în alte studii [45, 46]. Ratele generale de răspuns au fost de peste 70% în grupurile de pacienți cu manifestări respiratorii. Un reviu recent a dedus că tusea și refluxul se pot stimula reciproc [47]. Tusea a reprezentat, preoperator, cel mai frecvent semn extraesofagian și a fost raportat de aproximativ 45% dintre subiecți.

În final, prezența simptomelor dispeptice (pe fundalul diferitor tulburări funcționale gastrointestinale) pare a fi un factor negativ pentru rezultatul FL. De fapt, mai multe studii au raportat că, după operația anti-reflux, la urmărirea pe termen lung, o parte din subiecți au acuzat agravarea simptomelor dispeptice (plenitudine epigastrică, balonare, durere abdominală, flatulență), cu înrăutățirea controlului simptomatice BRGE până la 50% [48, 49].

**Factori clinici: eficiența terapiei acidosupresive**

Supresia acidă cu IPP este cea mai răspândită terapie pentru pacienții cu BRGE. De fapt, pacienții care își controlează simptomele și la care se vindecă leziunile mucoasei cu IPP sunt numiți „responderi compleți”, pe când „responderii parțiali” și „non-responderii”, din ce în ce mai mulți, în ultima perioadă, sunt cei care se confruntă doar cu o ușurare parțială sau la care persistă simptome de reflux, chiar și după optimizarea terapiei cu IPP [50]. FL este referită, în prezent, ca o opțiune fezabilă la pacienții cu hernie hiatală și, potrivit unor chirurghi, la pacienții care nu răspund la IPP [51], în timp ce alți chirurghi nu consideră tratamentul chirurgical ca o opțiune bună în cazul pacienților „non-responderi”.

Mai multe studii au evaluat eficacitatea clinică a tratamentului chirurgical al BRGE în cazul pacienților responderi și non-responderi la IPP. Potrivit lui Lundell și coaut. [42] – responderii parțiali au fost cei care au fost nevoiți să folosească medicație acid-supresivă și au necesitat intervenții chirurgicale repetate după FL. Aceste rezultate sunt în concordanță cu un studiu recent, în care Kamolz și coaut. au demonstrat, de fapt, că răspunsul simptomatic preoperator la tratamentul cu IPP este un predictor excelent al rezultatului ulterior la FL [52]. Campos și coaut. [53] au efectuat o analiză multivariațională, care demonstrează că refractaritatea preoperatorie la IPP a fost un factor predictiv al rezultatului slab după FL. De fapt, la pacienții care nu au răspuns la IPP, tratamentul chirurgical s-a asociat cu o eficacitate semnificativă, dar, totuși, una mai inferioară decât în cazul responderilor.

De asemenea, alte studii au analizat rezultatul chirurgical la non-responderi, în special la cei cu simptome atipice, relevând faptul că FL poate fi ineficientă în tratamentul simptomelor atipice. Hamdy și coaut. [54], prin urmare, au realizat un studiu prospectiv asupra responderilor și non-responderilor supuși FL. Cele 2 grupuri au fost omogene, privind severitatea (gradele) endoscopică a esofagitei, datele pH-metriei și evaluarea funcțională a presiunii SEI prin manometrie esofagiană. Conform constatărilor lor, rezultatul clinic a fost mai bun la responderi, în ceea ce privește dispariția pirozisului și a regurgitării, totuși, în același timp, nu a existat o diferență statistică în ameliorarea disfagiei în ambele grupuri. De asemenea, satisfacția generală a pacientului după intervenția chirurgicală anti-reflux a fost semnificativ mai mare la responderi. Autorii au concluzionat că pacienții care răspund la IPP au un factor predictiv pozitiv pentru rezultatul FL și, în același timp, persoanele care nu răspund la IPP prezintă o contraindicație pentru tratament chirurgical anti-reflux. Cu toate acestea, non-responderii au experimentat un eșec al terapiei medicamentoase, tratamentul chirurgical anti-reflux fiind evaluat ca o ultimă opțiune. Deci, chirurgii și gastro-enterologii ar trebui să selecteze cu atenție pacienții refractari la terapia cu IPP, pentru a îmbunătăți rezultatele chirurgiei anti-reflux: non-responderii și/sau pacienții care acuză simptome digestive atipice ar trebui să evite o procedură chirurgicală pentru tratamentul BRGE, dacă nu este documentată prezența reală a BRGE și/sau lipsește corelația simptom-reflux.

**Factori anatomici: prezența herniei hiatale**

Mecanismele etiopatogenetice ale BRGE sunt multifactoriale – incompetența SEI, dismotilitatea esofagiană și dismotilitatea gastrică. Prezența herniei hiatale (HH) expune pacienți la un TEA și NTR crescut, precum și la o mai formă mai severă de

BRGE [55]. Acutualmente, în literatură, este raportat că, în faza incipientă a HH, presiunea de repaus și lungimea SEI sunt mult mai compromise la pacienții cu esofagită erozivă severă (ERD – *Erosive Reflux Disease*) și esofag Barrett (EB), în comparație cu cei cu esofagită ușoară și boală de reflux non-erozivă (BRNE). Respectiv, pacienții cu BRGE și o presiune normală a SEI la manometrie, ar avea, inițial, un grad mai mic de refluxuri acide și mai puține simptome, astfel, ar putea fi mai predispuși la disfagie după FL, cu rezultate mai modeste. Pe de altă parte, hernia hiatală se regăsește deseori la pacienții care raportează nesatisfacție postoperatorie și/sau sunt supuși unei intervenții chirurgicale repetate. Persistența HH după FL reprezintă, de fapt, un factor predictiv al unui rezultat negativ [56].

Lord și coaut. [57] au demonstrat nu doar faptul că severitatea BRGE corelează cu calitățile funcționale și anatomice ale barierei gastro-esofagiene anti-reflux, cu prezența HH și că un SEI defectuos este semnificativ mai frecvent la pacienții cu ERD sau EB, dar și faptul că FL, care rezolvă hernia și crește presiunea SEI, oferă, în același mod, rezultate bune sau excelente, indiferent de prezența leziunilor inflamatorii ale mucoasei și severitatea BRGE [56]. În mod similar, Lei și coaut. [58] au studiat efectul FL în tratamentul HH glisante. Ei au relevat că, la 2 ani de urmărire postoperatorie, până la 93% dintre subiecți au prezentat rezultate instrumentale normale, cu o satisfacție generală bună. Cowgill și coaut. [59] au comparat un grup de pacienți cu BRGE, care au avut o presiune de repaus normală a SEI, cu un grup de pacienți cu SEI incompetent, înainte și după efectuarea FL. Ei au raportat că, înainte de operație, pacienții cu tonus normal al SEI au avut scoruri simptomatice (pentru pirozis și regurgitare) similare cu pacienții cu insuficiența SEI, iar ameliorarea simptomelor postoperator a fost similară. Incapacitatea de a eructa nu a fost frecventă, nici imediat postoperator, și nici nu a progresat ulterior. Mai mult, scorurile de disfagie s-au îmbunătățit semnificativ la toți pacienții, indiferent de competența SEI, iar rata disfagiei nu a crescut în ambele grupuri.

**Factori endoscopici: esofagita, boala de reflux non-erozivă și esofagul Barrett**

Deteriorarea funcțiilor de clearance esofagian prelungește contactul chimului gastric refluat cu mucoasa esofagiană, crescând, astfel, gradul de leziune, care poate fi documentată în timpul endoscopiei. Prin urmare, bolnavii cu BRGE pot prezenta un spectrul larg de manifestări endoscopice (de la un aspect normal la esofagită și EB).

Cu toate acestea, în timp ce, la o bună parte din pacienții care acuză simptomele BRGE, nu se depistează leziuni ale mucoasei, la endoscopie [60, 61], la alți pacienți acidul gastric refluat poate declanșa o esofagită erozivă severă și poate diminua peristaltismul esofagian [62]. S-ar putea deduce că pacienții cu BRNE suferă de o formă mai ușoară a bolii și că prezența sau absența esofagitei, la examenul endoscopic, ar putea cumva influența managementul acestor pacienți, așteptându-se să fie tratați medicamentos, în timp ce pacienții cu esofagită ar avea nevoie, în schimb, de alte abordări. În plus, se crede că bolnavii cu forma non-erozivă a bolii ar avea rezultate mai superioare în perioada precece, însă rezultate mai puțin favorabile, pe termen lung, în comparație cu pacienții cu esofagită. Relativ recent, Savarino și coaut. [63] au raportat că subiecții cu BRNE manifestă aceeași severitate a simptomelor, patternuri ai refluxului și utilizare a terapiei medicamentoase, comparativ cu ERD.

În plus, rapoarte recente susțin că o terapie mai puțin agresivă (cisapridă, H2-blocanți) în BRNE este adesea inefficientă, necesitând o doză crescută de IPP. De asemenea, acești pacienți se confruntă cu recidive frecvente și o rată de răspuns mai mică la omeprazol, comparativ cu ERD [64, 65]. Din aceste motive, strategiile de management ale BRNE ar trebui să se bazeze pe aceleași principii ca și cele pentru ERD.

Au fost realizate numeroase studii pentru a aprecia influența preoperatorie a esofagitei, la pacienții cu BRGE, și pentru a evalua modul în care prezența eroziunilor ar afecta rezultatul intervenției chirurgicale. Ipotezele, conform cărora pacienții cu BRNE ar avea rezultate perioperatorii mai bune, cu un rezultat pe termen lung mai puțin favorabil decât ERD, nu s-au adevărat. FL reprezintă un tratament eficient pentru GERD, fără diferențe clinice semnificative între pacienții cu și fără esofagită la momentul intervenției. Pentru pacienții cu BRNE, FL oferă o ameliorare semnificativă a simptomelor și o scădere marcată a utilizării de IPP [66].

Unii cercetători au raportat rezultate relativ mai modeste ale FL, pentru pacienții cu EB, și au sugerat utilizarea strategiilor chirurgicale mai agresive pentru EB dezvoltat la pacienții cu BRGE [67]. Cu toate acestea, un studiu efectuat de Cowgill și coaut. [68] a comparat pacienții cu BRGE, complicate sau nu cu EB, pentru a estima prezența diferențelor în frecvența și severitatea relativă a simptomelor și în nivelul refluxului acid preoperator, și pentru a aprecia ameliorarea simptomelor postoperator. Autorii au concluzionat că pacienții cu EB manifestă un reflux și simptome mai severe, cu rezultate mai sărace după FL, decât pacienții fără EB. Cu toate acestea, preoperator, chiar dacă pacienții cu EB au prezentat scoruri DeMeester (pH-metrice) mai mari, scorurile simptomatice (HRQL-GERD - *Health-Related Quality of Life*) nu au variat semnificativ față de cele ale pacienților fără EB. După FL, scorurile simptomatice s-au îmbunătățit pentru ambele grupuri de pacienți, în timp ce rata disfagiei a fost mai mare la pacienții cu EB. În mod similar, Abbas și coaut [69] au observat că 67% din 49 pacienți cu EB după FL au fost asimptomatici în perioada de urmărire. De asemenea, Oelschläger și coaut. [70] au raportat rezultate excelente la pacienții cu BRGE și EB, 95% dintre subiecți raportând o îmbunătățire simptomatică persistentă după FL. Tolone și coaut. [71] au arătat un control optim al refluxului la pacienții cu EB după FL, documentându-l prin intermediul impedanței pH-metrice. De asemenea, autorii au menționat regresia displaziei de grad scăzut la un an postoperator.

#### **Factorii manometrici: aprecierea motilității esofagiene**

Dismotilitatea esofagiană este asociată frecvent cu BRGE. În studiul lui Savarino și coaut. [72], care au utilizat manometria și impedanța esofagiană, pacienții cu esofagită de reflux s-au dovedit a avea o creștere semnificativă a dismotilității esofagiene și a anomaliilor de tranzit al bolusului alimentar, în comparație cu grupurile de control sănătoase și pacienții cu BRNE. Deși asocierea dintre BRGE și dismotilitatea esofagiană este clară, ameliorarea simptomelor după terapia medicamentoasă nu s-a asociat și cu îmbunătățirea motilității esofagiene. De fapt, deși IPP sunt capabili să rezolve pe deplin esofagita de reflux și au succes la majoritatea pacienților din punct de vedere al ameliorării simptomelor, s-a demonstrat că nu au efect asupra îmbunătățirii motilității esofagiene [73]. Pe de altă parte, Heider și coaut. [74] au elucidat că o corecție chirurgicală a BRGE oferă o îmbunătățire sau o rezolvare completă a dismotilității

esofagiene. Cu toate acestea, raționamentul medical impune anumite limite în efectuarea FL, în cazul prezenței dismotilității esofagiene, ce crește, ipotetic, riscul de dezvoltare a disfagiei postoperatorii. Astfel, este dificil de prezis succesul FL la pacienții cu disfuncția peristaltismului esofagian [75]. Diverse studii nu au identificat motilitatea esofagiană inefficientă ca un factor de risc pentru disfagia postoperatorie persistentă după FL [76, 77]. Chiar dacă mai multe studii au raportat rezultate excelente după FL, la pacienții cu tulburări motorii esofagiene dovedite manometric, acestea nu sunt unanim împărțite. Disfagia postoperatorie poate constitui o rată considerabilă (până la 20%) după FL, la pacienții cu BRGE și anomalii motorii esofagiene [78, 79].

Un studiu, realizat de D'Alessio și coaut. [80], a arătat că pacienții cu disfuncție motorie esofagiană determinată la manometrie, au avut rezultate adecvate după FL, dacă la esofagografia preoperatorie s-a evidențiat un clearance eficient al unui bol alimentar. Acești pacienți au avut rezultate similare cu cele în cazul unui esofag cu funcție motorie normală. Pizza și coaut. [81], au studiat diferite grupuri de pacienți, divizați după tipul motilității esofagiene studiate manometric preoperator. Autorii au împărțit pacienții în grupul A - cu peristaltism esofagian afectat și grupul B - cu peristaltism păstrat. Studiul lor a demonstrat o îmbunătățire statistic semnificativă a scorului simptomatic în ambele grupuri, concluzionând că peristaltismul esofagian defect preoperator nu este o contraindicație pentru FL.

Un alt aspect, care trebuie luat în considerare, îl reprezintă presiunea de repaos a SEI, evaluată manometric preoperator, experiența efectuării FL la pacienții cu BRGE și un SEI manometric intact fiind limitată. În majoritatea cazurilor de BRGE, competența SEI este documentată prin manometrie esofagiană, astfel că refluxul este argumentat cu ușurință. La cei cu un SEI adecvat manometric, alte câteva mecanisme se propun să explice apariția BRGE (relaxări involuntare tranzitorii ale SEI, peristaltism esofagian atenuat, golire gastrică întârziată, creșterea presiunii intragastrice sau intra-abdominale, IMC crescut, obiceiuri alimentare). Riedl și coaut. [82] au studiat importanța presiunii SEI și capacitatea sa ipotetică de a influența rezultatul FL, în cazul unor valori normale ale acesteia. În studiul lor, autorii au stratificat 4 grupuri: grupul I (SEI cu o lungime scurtă intra-abdominală și o presiune defectă), grupul II (SEI cu presiune defectă), grupul III (SEI cu o lungime scurtă intra-abdominală) și grupul IV (LES normal). Nu au fost găsite diferențe semnificative între grupurile privind severitatea simptomelor BRGE și scorurilor calității vieții. La concluzii similare a condus studiul lui Patti și coaut [83], unde autorii au studiat trei grupuri bazate pe presiunea preoperatorie a SEI. Rezolvarea simptomelor și rata disfagiei postoperatorii au fost similare în cele trei grupuri, indiferent de statutul SEI preoperator. De asemenea, autorii au evidențiat că FL totală (Nissen - 360°) a fost asociată cu un procent mai mare de disfagie postoperatorie, spre deosebire de FL parțială (Toupet - 180-270° posterior), indiferent de presiunea incipientă a SEI.

În cele din urmă, un nou parametru obținut prin manometria de rezoluție înaltă, integrala contractilă a joncțiunii eso-gastrice, a fost folosit recent pentru a demonstra mai bine eficacitatea joncțiunii ca barieră anti-reflux [84]. Grupul din Saint Louis a arătat că această măsură poate distinge pacienții cu TEA normal, de cei cu valori patologice, mai bine decât parametrii convenționali ai SEI și că poate fi utilă pentru a evalua eficacitatea intervenției chirurgicale anti-reflux [85].

**Factorii pH-metrici: aprecierea expunerii esofagiene la acid**

În mod excepțional, din punct de vedere al caracterului chimului gastric refluat, pacienții cu BRGE reprezintă un grup heterogen al populației. Cu ajutorul pH-metriei ambulatorii, timp de 24 ore, TEA poate fi cuantificat și calificat în funcție de poziția corpului în care apare refluxul gastro-esofagian acid. Conform acestei ultime caracteristici, sunt prezentate, de obicei, 3 patternuri de reflux acid la pH-metrie: vertical (ortostatic), orizontal (clinostatic) și unul bipozițional. Prezența unui TEA anormal bipozițional și în clinostatism este considerată o indicație clasică pentru chirurgia anti-reflux [86]. Cu toate acestea, unii cercetători cred că ameliorarea simptomatice și succesul FL ar putea depinde de patternul pH-metric, în dependență de poziția corpului. Refluxul vertical, de exemplu, este considerat a fi un pattern mai puțin sever al BRGE, în timp ce refluxul bipozițional pare a fi asociat cu o boală avansată, severă. Deși refluxul vertical este considerat o formă inițială de BRGE, acești subiecți ar trebui să prezinte o incidență mai mare de aerofagie și dispepsie. De asemenea, se consideră că acești pacienți ar avea rezultate postoperatorii mai nesatisfăcătoare după FL, inclusiv rate mai mari de „gas-bloating” postoperator și flatulență, în comparație cu cei cu un TEA patologic, cu pattern orizontal sau bipozițional [87, 88]. În consecință, unii chirurghi ezită să indice FL în prezența unui TEA patologic cu pattern vertical [89].

Cu toate acestea, mai multe lucrări au prezentat rezultate ambigue pe această temă. De fapt, diferite studii au evidențiat o ameliorare a simptomelor, similară la pacienții cu reflux patologic vertical și la cei cu un TEA patologic, în clinostatism sau bipozițional [90, 91]. Doar 2 studii au evaluat, în mod obiectiv, rezultatele FL și au demonstrat că pacienții cu reflux ortostatic au avut rezultate bune după intervenția chirurgicală anti-reflux [92, 93]. Unii cercetători, în a doua decadă a secolului XXI, au redeschis dezbaterile și au raportat o ameliorare simptomatică mai slabă după intervenția chirurgicală la pacienții cu reflux patologic vertical [94]. Cowgill și coaut. [95] au studiat o mare cohortă de pacienți cu BRGE, care au necesitat o intervenție chirurgicală anti-reflux. Autorii au stratificat pacienții în funcție de caracteristicile poziționale ale TEA, obținute, inițial, prin pH-metrie. Pacienții cu reflux bipozițional, cât și cei doar cu reflux vertical, au prezentat o îmbunătățire similară a simptomelor după FL. De fapt, un procent mai mare de pacienți cu reflux vertical, au definit rezultatele lor ca „excelente” sau „bune”. Autorii au ajuns la concluzia că FL îmbunătățește considerabil simptomele BRGE, indiferent de patternul de reflux. De fapt, părerea că refluxul vertical reprezintă o contraindicație relativă pentru FL rămâne una controversată, deoarece cercetările ce compară, pe termen lung, parametrii obiectivi și subiectivi, la moment lipsesc.

**Alți factori instrumentali: datele impedanței pH-metrice, aprecierea golirii gastrice**

Impedanța pH-metrică combinată intraluminală multicanal (MII-pH) poate identifica episoadele de reflux, în mod independent față de valoarea pH-ului. În ultimii ani, de fapt, MII-pH-metria a devenit o metodă progresivă adoptată în evaluarea BRGE. Pentru că MII-pH-metria detectează mișcări retrograde în esofag, indiferent de scăderea pH-ului, aceasta permite documentarea evenimentelor de reflux non-acid sau slab acid (pH > 4). Acest avantaj permite evaluarea pacienților cu BRGE refractar la terapia acid-supresivă. Astfel, studii

recente au demonstrat capacitatea MII-pH-metriei în creșterea sensibilității indicelui simptomatic, la pacienții ce urmează tratament cu IPP [96, 97].

Mainie și coaut. [98] au evaluat FL ca tratament pentru pacienții cu simptome asociate cu refluxul gastro-esofagian refractar la IPP, prin monitorizarea MII-pH. Autorii au constatat că, inițial, 18 din 19 pacienți au avut un indice simptomatic pozitiv și un pacient – un indice negativ. La urmărirea postoperatorie (14 luni), 94% dintre pacienții cu un indice simptomatic pozitiv au fost asimptomatici sau cu o îmbunătățire marcată. Persistența simptomelor a fost prezentă la un pacient cu indice simptomatic negativ și un pacient a avut simptome recurente după 9 luni. Autorii au concluzionat că pacienții rezistenți la IPP, cu un indice simptomatic pozitiv, demonstrat prin MII-pH-metrie, ar putea fi tratați cu succes prin FL.

Del Genio și coaut. [99], în 2008, au verificat dacă MII-pH-metria a fost eficientă pentru a oferi o selecție corectă a pacienților pentru FL. Autorii au evaluat și examinat, prospectiv, datele a 314 pacienți consecutivi, refractari la terapia cu IPP, care au fost examinați prin MII-pH-metrie, pentru BRGE. Au fost incluși în studiu 153 de pacienți, care au suportat FL, cu o urmărire minimum de 1 an. Rezultate au fost raportate pentru pacienții cu un peristaltism normal și ineficient, și pentru pacienții cu pH-metrie pozitivă, pH-metrie negativă și numărul total de episoade pozitive de reflux la MII, precum și pH-metrie negativă și numărul normal de episoade de reflux la MII și o corelare pozitivă a indicelui simptomatic cu MII (pacienții cu esofag hipersensitiv). Rata generală de satisfacție a pacienților după operație a fost de 98,3%. Nu au fost evidențiate diferențe între satisfacția pacienților și scorul clinic simptomatic postoperator, între grupuri stratificate după datele MII-pH-metriei. Autorii au concluzionat că MII-pH-metria a stat la baza unei selectări obiective a pacienților pentru FL și că intervenția chirurgicală anti-reflux poate oferi rezultate excelente la oricare dintre pacienții cu pH-metrie pozitivă sau negativă, în asociere cu date pozitive ale MII și/sau indicele pozitiv de asociere simptomatică. Aceste rezultate au fost ulterior confirmate de un alt grup italian, care a documentat impactul pozitiv al FL asupra controlului refluxului la pacienții care au fost examinați prin MII-pH-metrie, înainte și după operație [100].

Adițional, la unii pacienți este recomandată aprecierea golirii gastrice, prin studiu scintigrafic, în fază solidă, timp de 4 ore. Golirea gastrică întârziată provoacă balonare, distensie abdominală și greață. Cu toate acestea, aceste simptome sunt nespecifice, fiind similare și în gastropareză (diabetică și non-diabetică) și dispepsie funcțională. În același timp, a fost stabilit că aproximativ 20% dintre pacienții cu BRGE au un anumit grad de golire gastrică întârziată, la evaluarea scintigrafică [101]. În prezent, nu sunt stabilite valorile studiului golirii gastrice preoperatorii, care ar prezice agravarea balonării postoperatorii (gas-bloat), deși golirea gastrică întârziată este definită, în prezent, ca retenția traserului radioizotopic > 90% la 1 oră, 60% la 2 ore și 10% la 4 ore.

Există opinii că golirea gastrică întârziată poate duce la rezultate nesatisfăcătoare ale intervenției chirurgicale anti-reflux și agravează simptomele balonării gazoase postoperatorii. Un amplu studiu prospectiv, efectuat de Wayman și coaut. [102], care a implicat 372 pacienți cu BRGE care au suportat FL, a demonstrat că 31% dintre pacienți s-au dovedit a avea golirea gastrică întârziată preoperator, însă, nu a existat nici o corelație dintre starea golirii gastrice preoperatorii și

rezultatele fundoplicării. Dimpotrivă, există date precum că FL îmbunătățește golirea gastrică la pacienții cu BRGE, prin reducerea capacității de rezervor al fundusului gastric, generând o presiune intraluminală mai înaltă și avansând bolusul alimentar [103-105]. Astfel, părerea univocă a Grupului Consultativ de Diagnostic Esofagian (*Esophageal Diagnostic Advisory Panel*) este că examinarea golirii gastrice nu este o investigație de rutină înainte de operația anti-reflux, dar este una selectivă, predestinată pacienților cu greață, vome și balonare, sau celor cu alimente reținute în stomac peste noapte, la examenul endoscopic.

### Concluzii

Chirurgia laparoscopică anti-reflux reprezintă o opțiune terapeutică sigură și eficientă pentru pacienții cu BRGE. Cu toate acestea, în prisma unei varietăți mari, din punct de vedere fenotipic, al BRGE, este cert faptul că rezultatele FL pot fi afectate

de un număr mare de factori. Astfel, pacienții cu simptome tipice (pirozisul și regurgitarea), responderii la terapia acido-supresivă și pacienții cu reflux gastro-esofagian, dovedit prin pH-metrie și pH-impedance-metrie (indiferent de tipul și caracterul refluxului), cu un indice simptomatic pozitiv – au o rată mai mare de ameliorare clinică și satisfacție postoperatorie după FL.

În baza argumentelor expuse în literatură, o FL efectuată tehnic corectă și, mai important, o selectare corectă și indicație oportună pentru FL, poate oferi rezultate optime, cu o satisfacție crescută a pacientului. Astfel, în mare parte, predictibilitatea succesului în urma FL este direct proporțională cu nivelul de certitudine că BRGE este cauza de bază a simptomelor pacientului. Investigațiile preoperatorii sunt obligatorii, în special MII-pH-metria, datorită capacității sale de a stratifica mai bine pacienții cu BRGE și de a identifica mai bine asocierea simptomelor cu refluxul gastro-esofagian.

### Bibliografie

- Vakil N., van Zanden S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8):1900-1920.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-717. doi:10.1136/gut.2004.051821.
- Scorpan A, Scurtu A, Istrati V. Epidemiologia bolii de reflux gastroesofagian în Republica Moldova. *Curierul medical.* 2012; 3(327):308-310.
- Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(4):535-544.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):987-999. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07503.x.
- Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:60S-64S. doi:10.1016/s0002-9343(03)00195-5.
- de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):197-204. doi:10.1111/dote.12319
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720-737. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
- Coté, G.A., Howden, C.W. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 10, 208–214 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0045-4>.
- NISSSEN R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86(Suppl 20):590-592..
- Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* 1996;110(2):614-621. doi:10.1053/gast.1996.v110.agast960614.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-831. doi:10.1056/NEJM199903183401101.
- Rakita S, Villadolid D, Thomas A, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg.* 2006;72(3):207-212.
- Meyer TK, Olsen E, Merati A. Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(6):519-524. doi:10.1097/01.moo.0000144390.95132.9b.
- Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope.* 2002;112(10):1762-1765. doi:10.1097/00005537-200210000-00010.
- Oelschlager BK, Eubanks TR, Oleynikov D, Pope C, Pellegrini CA. Symptomatic and physiologic outcomes after operative treatment for extraesophageal reflux. *Surg Endosc.* 2002;16(7):1032-1036. doi:10.1007/s00464-001-8252-1.
- Yau P, Watson D I, Devitt P G, Game P A, Jamieson G G. Laparoscopic anti-reflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. *Arch Surg.* 2000; 135(7):801-805. doi:10.1001/archsurg.135.7.801.
- Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg.* 2006;243(1):58-63. doi:10.1097/01.sla.0000194085.56699.db.
- Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with Barrett esophagus: a systematic review. *Ann Surg.* 2007;246(1):11-21. doi:10.1097/01.sla.0000261459.10565.e9.
- Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fischella PM. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS.* 2010;14(3):332-341. doi:10.4293/108680810X12924466007007.
- Arguedas MR, Heudebert GR, Klapow JC, et al. Re-examination of the cost-effectiveness of surgical versus medical therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: the value of long-term data collection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1023-1028. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30891.x.
- Dallemagne B, Arenas Sanchez M, Francart D, et al. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. *Br J Surg.* 2011;98(11):1581-1587.

- doi:10.1002/bjs.7590.
23. Horgan S, Pohl D, Bogetti D, Eubanks T, Pellegrini C. Failed antireflux surgery: what have we learned from reoperations?. *Arch Surg.* 1999;134(8):809-817. doi:10.1001/archsurg.134.8.809.
  24. Lafallarde T, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Devitt PG. Laparoscopic Nissen fundoplication: five-year results and beyond. *Arch Surg.* 2001;136(2):180-184. doi:10.1001/archsurg.136.2.180.
  25. Byrne JP, Smithers BM, Nathanson LK, Martin I, Ong HS, Gotley DC. Symptomatic and functional outcome after laparoscopic reoperation for failed antireflux surgery. *Br J Surg.* 2005;92(8):996-1001. doi:10.1002/bjs.4914.
  26. Mariette C, Pessaux P. Ambulatory laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Endosc.* 2011;25(9):2859-2864. doi:10.1007/s00464-011-1682-5.
  27. Funch-Jensen, P, Bendixen, A., Iversen, M.G. et al. Complications and frequency of redo antireflux surgery in Denmark: a nationwide study, 1997–2005. *Surg Endosc.* 2008;22(3):627–630. (2008). Doi:10.1007/s00464-007-9705-y.
  28. Banki F, Demeester SR, Mason RJ, et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):560-567. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40962.x.
  29. Lin M, Gerson LB, Lascar R, Davila M, Triadafilopoulos G. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1442-1447. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04147.x.
  30. Cowgill SM, Arnaoutakis D, Villadolid D, et al. Results after laparoscopic fundoplication: does age matter?. *Am Surg.* 2006;72(9):778-784.
  31. Beck PE, Watson DI, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Impact of gender and age on the long-term outcome of laparoscopic fundoplication. *World J Surg.* 2009;33(12):2620-2626. doi:10.1007/s00268-009-0216-y.
  32. Zhu H, Pace F, Sangaletti O, Bianchi Porro G. Features of symptomatic gastroesophageal reflux in elderly patients. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(3):235-238. doi:10.3109/00365529309096078.
  33. Pizza F, Rossetti G, Limongelli P, et al. Influence of age on outcome of total laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(5):740-747. doi:10.3748/wjg.v13.i5.740.
  34. Tolone S, Docimo G, Del Genio G, et al. Long term quality of life after laparoscopic antireflux surgery for the elderly. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2(Suppl 2):S10. doi:10.1186/1471-2482-13-S2-S10.
  35. Luketina RR, Koch OO, Köhler G, Antoniou SA, Emmanuel K, Pointner R. Obesity does not affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(6):1327-1333. doi:10.1007/s00464-014-3842-x.
  36. Winslow ER, Frisella MM, Soper NJ, Klingensmith ME. Obesity does not adversely affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery (LARS). *Surg Endosc.* 2003;17(12):2003-2011. doi:10.1007/s00464-003-8118-9.
  37. Ng VV, Booth MI, Stratford JJ, Jones L, Sohanpal J, Dehn TC. Laparoscopic anti-reflux surgery is effective in obese patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(7):696-702. doi:10.1308/003588407X205323.
  38. Hahnloser D, Schumacher M, Cavin R, Cosendey B, Petropoulos P. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2002;16(1):43-47. doi:10.1007/s004640090119.
  39. Varban OA, McCoy TP, Westcott C. A comparison of pre-operative comorbidities and post-operative outcomes among patients undergoing laparoscopic nissen fundoplication at high- and low-volume centers. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1121-1127. doi:10.1007/s11605-011-1492-z.
  40. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14272-14279. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14272.
  41. Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, Hunter JG, Smith CD. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2007;21(11):1978-1984. doi:10.1007/s00464-007-9490-7.
  42. Lundell L, Bell M, Ruth M. Systematic review: laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):804-813. doi:10.3748/wjg.v20.i3.804.
  43. Koch OO, Antoniou SA, Kaindlstorfer A, Asche KU, Granderath FA, Pointner R. Effectiveness of laparoscopic total and partial fundoplication on extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(5):387-391. doi:10.1097/SLE.0b013e31825efb5b.
  44. Adaba F, Ang CW, Perry A, Wadley MS, Robertson CS. Outcome of gastro-oesophageal reflux-related respiratory manifestations after laparoscopic fundoplication. *Int J Surg.* 2014;12(3):241-244. doi:10.1016/j.ijsu.2014.01.005.
  45. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax.* 1998;53(11):963-968. doi:10.1136/thx.53.11.963.
  46. Tolone S, Del Genio G, Docimo G, Bruscianno L, del Genio A, Docimo L. Objective outcomes of extra-esophageal symptoms following laparoscopic total fundoplication by means of combined multichannel intraluminal impedance pH-metry before and after surgery. *Updates Surg.* 2012;64(4):265-271. doi:10.1007/s13304-012-0171-2.
  47. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease: REVIEW: RESPIRATORY SYNDROMES IN GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):449-464. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03611.x
  48. Broeders JA, Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Gooszen HG. Ten-year outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2009;250(5):698-706. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bcdaa7.
  49. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Impact of symptom-reflux association analysis on long-term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2011;98(2):247-254. doi:10.1002/bjs.7296.
  50. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-1354. doi:10.1136/gutjnl-2011-301897.
  51. Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet.* 2000;355(9199):170-174. doi:10.1016/s0140-6736(99)03097-4.
  52. Kamolz T, Granderath FA, Pointner R. The outcome of laparoscopic antireflux surgery in relation to patients' subjective degree of compliance with former antireflux medication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13(3):155-160. doi:10.1097/00129689-200306000-00003.
  53. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(3):292-300. doi:10.1016/s1091-255x(99)80071-7.



54. Hamdy E, El Nakeeb A, Hamed H, El Hemaly M, ElHak NG. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in non-responders to proton pump inhibitors. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(9):1557-1562. doi:10.1007/s11605-014-2584-3.
55. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1175-1182. doi:10.1111/nmo.12606.
56. Ohnmacht GA, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Failed antireflux surgery: results after reoperation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):2050-2054. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.019.
57. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, et al. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):602-610. doi:10.1007/s11605-008-0754-x.
58. Lei Y, Li JY, Jiang J, et al. Outcome of floppy Nissen fundoplication with intraoperative manometry to treat sliding hiatal hernia. *Dis Esophagus.* 2008;21(4):364-369. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00777.x.
59. Cowgill SM, Bloomston M, Al-Saadi S, Villadolid D, Rosemurgy AS 2nd. Normal lower esophageal sphincter pressure and length does not impact outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(6):701-707. doi:10.1007/s11605-007-0152-9.
60. Niu XP, Yu BP, Wang YD, et al. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(20):3124-3129. doi:10.3748/wjg.v19.i20.3124.
61. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4302-4309. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4302.
62. Eckardt VF. Does healing of esophagitis improve esophageal motor function?. *Dig Dis Sci.* 1988;33(2):161-165. doi:10.1007/BF01535727.
63. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159-168. doi:10.1007/s00535-011-0480-0.
64. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(2):119-124.
65. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(4):765-773. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.00185.x.
66. Desai KM, Frisella MM, Soper NJ. Clinical outcomes after laparoscopic antireflux surgery in patients with and without preoperative endoscopic esophagitis. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(1):44-52. doi:10.1016/S1091-255X(02)00135-X.
67. Csendes A. Surgical treatment of Barrett's esophagus: 1980-2003. *World J Surg.* 2004;28(3):225-231. doi:10.1007/s00268-003-6986-8.
68. Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Zervos EE, Rosemurgy AS 2nd. Does Barrett's esophagus impact outcome after laparoscopic Nissen fundoplication?. *Am J Surg.* 2006;192(5):622-626. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.08.010.
69. Abbas AE, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Barrett's esophagus: the role of laparoscopic fundoplication. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):393-396. doi:10.1016/S0003-4975(03)01352-3.
70. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Oleynikov D, Pellegrini CA. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg.* 2003;238(4):458-466. doi:10.1097/01.sla.0000090443.97693.c3.
71. Tolone S, Limongelli P, Romano M, et al. The patterns of reflux can affect regression of non-dysplastic and low-grade dysplastic Barrett's esophagus after medical and surgical treatment: a prospective case-control study. *Surg Endosc.* 2015;29(3):648-657. doi:10.1007/s00464-014-3713-5.
72. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476-486. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x.
73. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(2):86-96. doi:10.4292/wjgpt.v5.i2.86.
74. Heider TR, Behrns KE, Koruda MJ, et al. Fundoplication improves disordered esophageal motility. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(2):159-163. doi:10.1016/s1091-255x(02)00145-2.
75. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Does oesophageal motor function improve with time after successful antireflux surgery? Results of a prospective, randomised clinical study. *Gut.* 1997;41(1):82-86. doi:10.1136/gut.41.1.82.
76. Chrysos E, Tsiaoussis J, Zoras OJ, et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease patients with impaired esophageal peristalsis: total or partial fundoplication?. *J Am Coll Surg.* 2003;197(1):8-15. doi:10.1016/S1072-7515(03)00151-0.
77. Scheffer RC, Samsom M, Frakking TG, Smout AJ, Gooszen HG. Long-term effect of fundoplication on motility of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 2004;91(11):1466-1472. doi:10.1002/bjs.4759.
78. Jobe BA, Wallace J, Hansen PD, Swanstrom LL. Evaluation of laparoscopic Toupet fundoplication as a primary repair for all patients with medically resistant gastroesophageal reflux. *Surg Endosc.* 1997;11(11):1080-1083. doi:10.1007/s004649900534.
79. Karim SS, Panton ON, Finley RJ, et al. Comparison of total versus partial laparoscopic fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg.* 1997;173(5):375-378. doi:10.1016/S0002-9610(97)00078-0.
80. D'Alessio MJ, Rakita S, Bloomston M, et al. Esophagography predicts favorable outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication for patients with esophageal dysmotility. *J Am Coll Surg.* 2005;201(3):335-342. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.036.
81. Pizza F, Rossetti G, Del Genio G, Maffettone V, Bruscianno L, Del Genio A. Influence of esophageal motility on the outcome of laparoscopic total fundoplication [published correction appears in *Dis Esophagus.* 2008;21(3):279. Rosetti, G [corrected to Rossetti, G]]. *Dis Esophagus.* 2008;21(1):78-85. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00756.x.
82. Riedl O, Gadenstätter M, Lechner W, Schwab G, Marker M, Ciovia R. Preoperative lower esophageal sphincter manometry data neither impact manifestations of GERD nor outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1189-1197. doi:10.1007/s11605-009-0890-y.
83. Patti MG, Perretta S, Fisichella PM, et al. Laparoscopic antireflux surgery: preoperative lower esophageal sphincter pressure does not affect outcome. *Surg Endosc.* 2003;17(3):386-389. doi:10.1007/s00464-002-8934-3.
84. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value?. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(10):1423-1431. doi:10.1111/nmo.12638.
85. Wang D, Patel A, Mello M, Shriver A, Gyawali CP. Esophagogastric junction contractile integral (EGJ-CI) quantifies changes in EGJ barrier function with surgical

- intervention. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(5):639-646. doi:10.1111/nmo.12757.
86. Fein M, Hagen JA, Ritter MP, et al. Isolated upright gastroesophageal reflux is not a contraindication for antireflux surgery. *Surgery.* 1997;122(4):829-835. doi:10.1016/s0039-6060(97)90094-5.
87. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A, Naik SR. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39(1):199-205. doi:10.1007/BF02090083.
88. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999;134(8):882-888. doi:10.1001/archsurg.134.8.882.
89. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 1986;204(1):9-20. doi:10.1097/0000658-198607000-00002.
90. Gillen P, Thornton J, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TP. Implications of upright gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 1994;81(2):239-240. doi:10.1002/bjs.1800810226.
91. Mughal MM, Banciewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 1990;77(1):43-45. doi:10.1002/bjs.1800770115.
92. Meneghetti AT, Tedesco P, Galvani C, Gorodner MV, Patti MG. Outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication are not influenced by the pattern of reflux. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):165-169. doi:10.1111/j.1442-2050.2007.00770.x.
93. Hong D, Swanstrom LL, Khajanchee YS, Pereira N, Hansen PD. Postoperative objective outcomes for upright, supine, and bipositional reflux disease following laparoscopic nissen fundoplication. *Arch Surg.* 2004;139(8):848-854. doi:10.1001/archsurg.139.8.848.
94. Power C, Maguire D, McAnena O. Factors contributing to failure of laparoscopic Nissen fundoplication and the predictive value of preoperative assessment. *Am J Surg.* 2004;187(4):457-463. doi:10.1016/j.amjsurg.2003.12.034.
95. Cowgill SM, Al-Saadi S, Villadolid D, Arnaoutakis D, Molloy D, Rosemurgy AS. Upright, supine, or bipositional reflux: patterns of reflux do not affect outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2007;21(12):2193-2198. doi:10.1007/s00464-007-9333-6.
96. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(9):1956-1963. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00711.x.
97. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55(10):1398-1402. doi:10.1136/gut.2005.087668.
98. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93(12):1483-1487. doi:10.1002/bjs.5493.
99. del Genio G, Tolone S, del Genio F, et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(9):1491-1496. doi:10.1007/s11605-008-0583-y.
100. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Manta R, Frazzoni L, Melotti G. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2940-2946. doi:10.1007/s00464-013-2861-3.
101. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1981; 80(2):285-291.
102. Wayman J, Myers JC, Jamieson GG. Preoperative gastric emptying and patterns of reflux as predictors of outcome after laparoscopic fundoplication. *Br J Surg.* 2007;94(5):592-598. doi:10.1002/bjs.5465.
103. Bais JE, Samsom M, Boudesteijn EA, van Rijk PP, Akkermans LM, Gooszen HG. Impact of delayed gastric emptying on the outcome of antireflux surgery. *Ann Surg.* 2001;234(2):139-146. doi:10.1097/0000658-200108000-00002.
104. Farrell TM, Richardson WS, Halkar R, et al. Nissen fundoplication improves gastric motility in patients with delayed gastric emptying. *Surg Endosc.* 2001;15(3):271-274. doi:10.1007/s004640000365.
105. Viljakka M, Saali K, Koskinen M, et al. Antireflux surgery enhances gastric emptying. *Arch Surg.* 1999;134(1):18-21. doi:10.1001/archsurg.134.1.18.

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 04.10.2020

**Autor corespondent:** Serghei Cumpătă, e-mail: serghei.cumpata@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cumpătă S. Examinarea clinică și paraclinică pre-operatorie în chirurgia anti-reflux – determinarea factorilor predictivi (reviul literaturii) [Pre-operative clinical and paraclinical examination in anti-reflux surgery – determination of predictive factors (literature review)]. *Arta Medica.* 2020;76(3):82-91.