



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Fatores relacionados à morbidade no seguimento pós-operatório da cirurgia endoscópica de base de crânio anterior[☆]

Gustavo Lara Rezende ^{a,b,*}, Oswaldo Ribeiro Marquez Neto ^a
e Selma Aparecida Souza Kückelhaus ^b

^a Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

^b Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Departamento de Morfologia, Brasília, DF, Brasil

Recebido em 30 de agosto de 2019; aceito em 25 de fevereiro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Cirurgia da base do crânio;
Adenoma de hipófise;
Minimamente invasiva;
Cirurgia endoscópica nasal

Resumo

Introdução: O acesso endoscópico à região selar por videoendoscopia demonstra baixo índice de complicações cirúrgicas, com achados que apontam fatores risco para reduzir as morbidades durante e após o período pós-operatório.

Objetivo: Avaliar fatores morbidades no seguimento pós-operatório de indivíduos atendidos em um hospital público terciário.

Método: Depois de confirmado o diagnóstico de doenças da base do crânio, os indivíduos deste estudo foram submetidos a cirurgia endoscópica conforme o eixo rostrocaudal ou coronal. Para a reconstrução da base do crânio usava-se o retalho nasoseptal (associado ou não à fásia lata com gordura de coxa) ou enxerto livre; o seguimento clínico dos indivíduos ocorreu por um período mínimo de 12 meses. Para avaliar o impacto da abordagem cirúrgica na evolução clínica dos pacientes foram obtidos os dados qualitativos relativos ao tabagismo, descarga pós-nasal, fluxo nasal, olfato, paladar, sintomas clínicos de dor de cabeça, parestesia craniana, comorbidades e morbidades pós-operatórias.

Resultados: O diagnóstico mais frequente foi o macroadenoma hipofisário (84,14%). A média da ausência de crostas nesta coorte foi de 124,45 dias (intervalo de confiança [95% CI] 119,50-129,39). Baixo índice de fístula líquórica (3%). A reconstrução com o retalho nasoseptal com enxerto de gordura apresentou-se com variável independente que necessitou de maior tempo médio para a eliminação de crostas nasais (=145 dias, 95% CI 127,32-162,68). A rinite alérgica e o tabagismo se demonstraram como as variáveis mais importantes e independentes para aumentar o tempo médio de eliminação de crostas nasais.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.02.006>

[☆] Como citar este artigo: Rezende GL, Neto OR, Kückelhaus SA. Morbidity in the postoperative follow-up of endoscopic anterior skull base surgery. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:689–94.

* Autor para correspondência.

E-mail: glararezende@gmail.com (G.L. Rezende).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Conclusão: O tempo médio de eliminação de crostas nasais não se alterou ao longo dos anos em que os procedimentos foram feitos. Deve-se fazer com maior frequência e eficácia o debridamento e as irrigações nasais com soluções salinas nos pacientes com rinite alérgica, tabagistas e os que usaram o retalho nasoseptal e enxerto de fásia lata com gordura autóloga.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O acesso endoscópico à região selar por videoendoscopia é uma técnica cirúrgica desenvolvida nas duas últimas décadas que demonstra baixo índice de complicações cirúrgicas e melhoria da qualidade de vida de pacientes com tumores na base anterior do crânio.¹ A confecção do retalho nasoseptal vascularizado reduziu de forma significativa o tempo de internação e cicatrização nasal, evita o uso excessivo de antibióticos e drogas anti-inflamatórias,² além de aprimorar os acessos cirúrgicos expandidos na base do crânio.

O pós-operatório de cirurgias da base anterior do crânio necessita de um desbridamento contínuo da cavidade nasal para reduzir a morbidade nasal e complicações infecciosas intracranianas;³ apesar do risco teórico de contaminação intracraniana com a flora nasossinusal, o índice de infecções do sistema nervoso central é baixo.⁴

Há poucos dados na literatura médica que identifiquem quais são os principais fatores de risco para reduzir as morbidades durante e após o período pós-operatório. A identificação de pacientes com maior risco de morbidades nasais e intracranianas pode minimizar o desconforto das sessões de desbridamento nasal e talvez apontar melhores técnicas cirúrgicas de acesso e reconstrução da base do crânio. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar ao longo de nove anos a aquisição de habilidades pela equipe cirúrgica de base do crânio, quanto ao tempo de eliminação de crosta nasal e/ou presença de morbidades no seguimento pós-operatório de indivíduos atendidos em um hospital público terciário.

Método

Indivíduos, critérios de inclusão e exclusão e aspectos éticos

Os indivíduos incluídos neste estudo foram aqueles atendidos entre 2010 e 2018 no Hospital de Base do Distrito Federal e que depois de confirmado o diagnóstico de patologias da base do crânio foram submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal para acesso e reconstrução. O seguimento clínico dos indivíduos ocorreu por um período mínimo de um ano após o procedimento cirúrgico.

No estudo foram incluídos indivíduos com indicação para cirurgia endoscópica nasal com doenças da base do crânio que estavam aptos para fazer a rotina de higiene nasal e exame clínico pós-operatório, além de serem capazes de responder o questionário sobre os sintomas clínicos; foram

excluídos os indivíduos com doença residual de cirurgia prévia ou com inflamação nasal crônica.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e está aprovado na Plataforma Brasil sob o CAAE: 13364918000008153.

Procedimentos cirúrgicos

Para um melhor corredor cirúrgico à base do crânio, as vias de acesso cirúrgico usadas foram conforme o eixo rostrocaudal (transcribiforme, transplanum, transselar com e sem turbinectomia média e transclival) ou conforme o eixo coronal (transnasal ao ápice petroso). Em todos os acessos transcribiforme, transplanum e transclival eram feitas a turbinectomia média e a etmoidectomia anterior e posterior unilateral ou bilateral (transcribiforme). Nos casos de cordoma de clivus houve o acesso transoral combinado ao endonasal com fissura e reconstrução de palato mole por sutura simples.

A maioria das cirurgias iniciava-se com a confecção do retalho nasoseptal na fossa nasal direita sob a técnica do retalho reverso,¹ com sua extensão programada de acordo com o tamanho das lesões das imagens pré-operatórias. Nos acessos transselares em indivíduos com tumores hipofisários extensos optava-se pela turbinectomia média à direita.

Para evitar traumas na mucosa das conchas superiores fazia-se a ampliação e união dos óstios esfenoidais medialmente e lateralmente. Inferiormente, a sinusectomia esfenoidal estendia-se até o assoalho do seio, com ressecção parcial do septo nasal posterior e rostro esfenoidal.

Para a reconstrução da base do crânio usava-se o retalho nasoseptal, associado ou não à fásia lata e gordura, ou enxerto livre da mucosa septal posterior. A fásia lata era removida juntamente com o tecido adiposo da coxa direita do paciente e seu uso era indicado nos casos de fístulas líquóricas intraoperatórias; nesse caso a sela túrcica era preenchida com o tecido adiposo, encaixavam-se os bordos da fásia lata posteriormente a abertura óssea anterior e em seguida era recoberta com o retalho nasoseptal. Todos os pacientes usaram o tamponamento nasal do tipo dedo de luva bilateral por 24 horas, sem o *splint* nasal.

Seguimento pós-operatório

O acompanhamento clínico dos pacientes ocorreu ao longo de 12 meses após a cirurgia, semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo mês e mensalmente a partir do terceiro mês até completar um ano. O seguimento clínico

Tabela 1 Diagnóstico pré-operatório, procedimento cirúrgico e método de reconstrução da mucosa em indivíduos submetidos à cirurgia da base do crânio

Diagnóstico, n (%)	Procedimento cirúrgico, n (%)	Método de reconstrução, n (%)
Macroadenoma de hipófise 122 (84%)	Transselar + Turbinectomia média 110 (76%)	Flap nasoseptal 132 (91%)
Microadenoma funcionante 5 (3%)		
Craniofaringioma 4 (3%)	Transselar 29 (21%)	Flap nasoseptal + Fáscia Lata/gordura 11 (8%)
Cordoma de clivus 3 (2%)	Transplanum 4 (3%)	
Meningioma, meningioma de clivus, fístula liquórica, neoglial anaplásica, Schwannoma pterigopalatino ou tumor ápice petroso 1 (1%)	Transnasal ao ápice petroso, Transcribiforme ou Transclival 1 (1%)	Enxerto livre 2 (1%)

Tabela 2 Comorbidades observadas pelos indivíduos submetidos ao tratamento cirúrgico endoscópico de tumores da base do crânio

Comorbidade	Hipertensão n (%)	Diabetes n (%)	Rinite n (%)	Doença de Cushing n (%)
Não	112 (77,2)	131 (90%)	132 (91%)	136 (94%)
Sim	33 (22,8)	14 (10%)	13 (9%)	9 (6%)

Tabela 3 Sintomas nasais e complicações no seguimento pós-operatório dos indivíduos submetidos à cirurgia da base do crânio

N	Sintoma nasal e complicações cirúrgicas n° (%)			
1	Descarga nasal	Ausente 124 (86%)	Leve 13 (9%)	Severa 8 (6%)
2	Olfato	Normal 131 (90%)	Hiposmia 11 (8%)	Anosmia 3 (2%)
3	Fluxo nasal	Normal 119 (82%)	Melhor 19 (13%)	Pior 7 (5%)
		Ausente	Presente	
4	Perturbação do paladar	144 (99%)	1 (1%)	
5	Dor de cabeça	133 (92%)	12 (8%)	
6	Parestesia craniana	143 (97%)	2 (1%)	
7	Otite Média	145 (100%)	?	
8	Voz anasalada	144 (99%)	1 (1%)	
9	Insuficiência velopalatina	145 (100)	?	
10	Fístula liquórica	140 (97%)	5 (4%)	
11	Meningite	134 (92%)	11 (8%)	
12	Epistaxe	143 (97%)	2 (2%)	

dos pacientes era interrompido na ausência de crostas na cavidade nasal.

Para avaliar o impacto da abordagem cirúrgica na evolução clínica dos pacientes foram obtidos os dados qualitativos relativos à descarga pós-nasal (0 = ausente; 1 = leve; 2 = grave), ao fluxo nasal (0 = igual; 1 = melhor; 2 = pior), ao olfato (0 = preservado; 1 = hiposmia; 2 = anosmia) e ao paladar (1 = presente; 2 = ausente). Também foi obtido dos pacientes os sintomas clínicos de dor de cabeça, parestesia craniana, comorbidades e morbidades pós-operatórias, um quando presente ou dois quando ausente.

Para traçar o perfil epidemiológico dos indivíduos obtiveram-se os dados relativos a idade, sexo e diagnóstico histopatológico da lesão.

Análise estatística

A análise estatística descritiva e analítica foi feita no software SYSTAT 12. Foram feitas análises descritivas para descrever as características sociodemográficas (sexo e idade), os procedimentos cirúrgicos e os métodos de reconstrução (tabela 1), as comorbidades (tabela 2) e os sintomas pós-operatórios (tabela 3). Posteriormente foram feitas análises de árvore de classificação e regressão (*Classification and Regression Trees – CART*) no software TreesPlus. A árvore de classificação e regressão (CART) univariada (somente uma variável dependente) foi usada para avaliar a interação entre o tempo necessário à eliminação definitiva de crostas nasais (variável dependente) com as

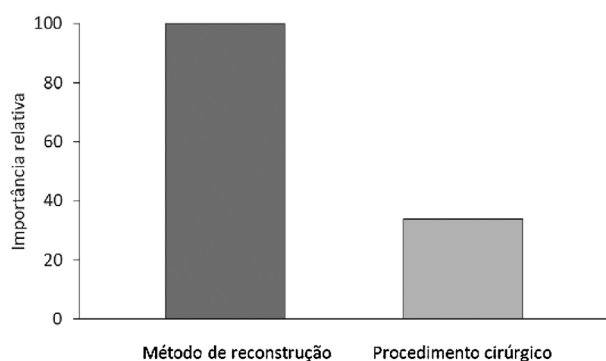


Figura 1 Percentual de importância das variáveis independentes como o “método de reconstrução” (100%) e tipo de “procedimento cirúrgico” feito (33,85%) na interação com o tempo eliminação de crostas nasais, conforme a análise CART.

variáveis independentes das técnicas cirúrgicas e comorbidades (fig. 1). A análise também identificou a importância das variáveis independentes dentro de cada modelo desenvolvido (fig. 2). A curva de aprendizado foi feita com o tempo de crostas nasais e o ano em que a cirurgia foi feita em uma regressão linear (fig. 3). Com relação ao R², o valor quanto mais próximo de um representa um relacionamento positivo.

Resultados

Perfil dos indivíduos

O estudo foi conduzido com 145 pacientes com $47,7 \pm 17,6$ anos, 79 (54%) homens e 66 (46%) mulheres. O diagnóstico, os procedimentos cirúrgicos e métodos de reconstrução são mostrados na tabela 1, enquanto que as comorbidades apresentadas pelos indivíduos são mostradas na tabela 2.

Morbidades no fim do seguimento

As morbidades apresentadas pelos indivíduos no fim do estudo são mostradas na tabela 3. Além desses foram registrados dois óbitos no pós-operatório tardio por complicações infecciosas intracranianas.

Tempo necessário à eliminação definitiva de crostas nasais

A média da ausência de crostas nesta coorte foi de 124,45 dias (95% CI 119,50-129,39). O tempo médio de crosta relativo aos principais acessos cirúrgicos foram de 123 dias (95% CI 112,92-133,07) nos procedimentos transsellar e 118 dias (95% CI 113,57-124,12) nos transsellar com a feitura da turbinectomia média à direita.

Entre os métodos de reconstrução usados, o retalho nasoseptal teve o menor tempo médio de crostas (=131 dias, 95% CI 125.9-136.1) em comparação ao retalho nasoseptal com enxerto de fâscia e gordura com 145 dias (95% CI 127.3-162.7).

Analisando o tempo médio para eliminação de crostas nasais pós-operatórias a variável independente com

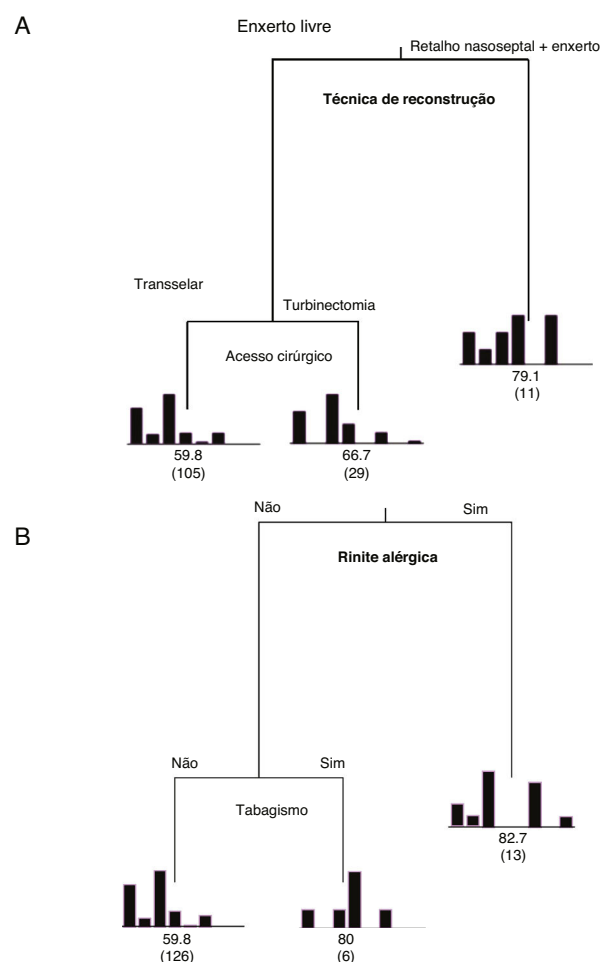


Figura 2 Árvore de Classificação e Regressão (CART) para as variáveis independentes com relação ao grau de importância sobre o tempo médio de eliminação de crostas nasais pós-operatórias. A, Pacientes que usaram o retalho nasoseptal com enxerto de fâscia e gordura foram os que por mais tempo tiveram crostas nasais (média de 79,3 dias). B, Pacientes que sofriam de rinite alérgica e tabagismo necessitaram de um tempo médio para eliminar as crostas nasais de, respectivamente, 82,7 e 80 dias. Variabilidade explicada = 94%.

maior importância no modelo de classificação e regressão (CART) foi a “técnica de reconstrução” da base do crânio (100%), seguida pela técnica do “acesso cirúrgico” com apenas 33,8% de importância relativa (fig. 1). Dessa forma foi confeccionada uma árvore de classificação e regressão (CART) que analisou a técnica de reconstrução da base do crânio e o tipo de acesso cirúrgico. Observou-se que aqueles pacientes que tiveram a reconstrução da base do crânio com o retalho nasoseptal associado ao enxerto de fâscia lata e gordura, independentemente do tipo de acesso cirúrgico, necessitaram do maior tempo médio para a eliminação de crostas nasais (= 79,1 dias) (fig. 2). Essa mesma análise (CART) entre o tempo médio de eliminação de crostas nasais e comorbidades demonstrou que a rinite alérgica foi a comorbidade associada que mais tempo médio necessitou para que os pacientes ficassem livres de crostas nasais pós-operatórias. Com resultado aproximado, os paci-

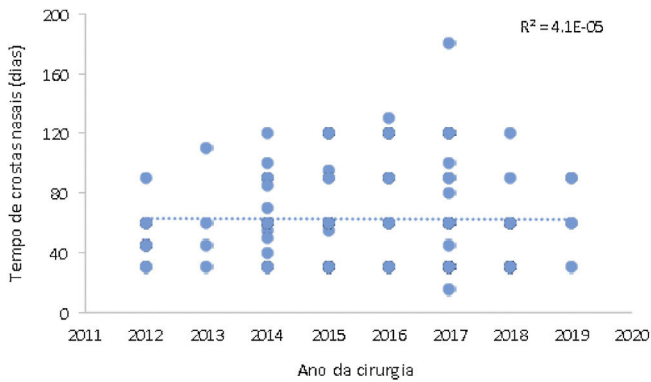


Figura 3 Tempo de eliminação de crostas nasais e o ano da cirurgia. A regressão linear da curva de aprendizado feita não apresentou relação estatística importante ($R^2 = 0.004$).

entes tabagistas necessitaram de 80 dias em média para a eliminação de crostas nasais.

As variáveis diabetes, hipertensão e doença de Cushing apresentaram baixa importância relativa no modelo e, portanto, não estão representadas na árvore (fig. 2).

A regressão linear da curva de aprendizado feita com o tempo de eliminação de crostas nasais e o ano em que a cirurgia foi feita, não apresentou qualquer relação ($R^2 = 0,004$) (fig. 3).

Discussão

A prevalência de macroadenomas hipofisários na população mundial é de quatro casos a cada 100.000 indivíduos.⁵ Apesar de os outros tumores da base anterior base do crânio apresentarem índices de acometimento semelhantes,⁶ nossa amostra provém de um sistema público de assistência à saúde falho no diagnóstico precoce, o que contribui para o aumento da prevalência de lesões maiores como o macroadenoma hipofisário. Lesões assintomáticas e pequenas muitas vezes não são diagnosticadas além de perderem prioridade em filas cirúrgicas.

A reconstrução da base do crânio com retalhos vascularizados é uma das formas mais confiáveis para reduzir os índices de fístula líquórica abaixo de 5%.⁷ Sempre optamos por confeccionar o retalho nasoseptal independentemente do tamanho do tumor, o que está associado a um baixo índice de fístulas (3%) em nossa amostra. Na maioria das vezes a imprevisibilidade de ocorrência de fístulas líquóricas e o inevitável trauma da mucosa septal posterior justificam o maior uso desse método de reconstrução da base do crânio.

O espectro da morbidade nasal no pós-operatório de tumores da base do crânio já está muito bem descrito na literatura.² O sintoma de descarga pós-nasal é mais comum em pacientes com doença inflamatória crônica nasosinusal submetidos a cirurgia endoscópica. Esses foram excluídos desta amostra, o que demonstra o baixo índice desde queixa neste estudo.

Em uma análise prospectiva de 775 pacientes, Pade e Hummel⁸ observaram que somente 7% a 9% dos pacientes submetidos a cirurgias endoscópicas nasosinuais reduziram sua capacidade olfativa. Índice semelhante foi alcançado em nossa análise (9,7%), o que demonstra os cuidados

intraoperatórios da técnica cirúrgica em preservar o epitélio olfatório das conchas superiores e septo nasal posterior próximos a placa cribiforme.

A melhoria do fluxo nasal está associada à automática correção de desvios septais para se acessar a base do crânio. Dessa forma houve uma melhoria na percepção do fluxo nasal de 13% dos pacientes operados. Van Zijl et al. (2017)⁹ demonstram que indivíduos assintomáticos melhoraram a média do NL-NOSE score de 70.0 no pré operatório para 20.0 no pós-operatório em relação ao fluxo de ar nasal após a correção anatômica nasal. Dessa forma a septoplastia deve ser sempre considerada uma opção para indivíduos com desvios obstrutivos na melhoria da qualidade de vida.

O registro elevado de casos de meningite (7%) nessa coorte pode ser justificado pela complexidade de alguns tumores com diagnóstico tardio e a dificuldade de assistência médica básica a pacientes com doenças crônicas como diabetes e hipertensão arterial. Em uma análise de 2005 pacientes, Lai et al.⁴ apresentaram uma incidência de meningite de 1,8% e naqueles pacientes que apresentaram fístulas líquóricas o índice aumentou para 13%. Os fatores de risco independentes para infecção pós-operatória são gênero masculino, história prévia de cirurgia nasal ou neurológica, shunt ventrículo peritoneal e procedimentos complexos intradurais¹⁰ que não apresentaram associação estatística nesta amostra.

Apesar de a técnica cirúrgica usada parecer um fator determinante no número de dias de crostas, o método de reconstrução demonstrou-se o mais preditor do tempo médio de eliminação de crostas. O uso do retalho nasoseptal com enxerto de fásia e gordura na base do crânio é indicado quando ocorre fístula diafragmática selar. A predisposição à ocorrência de fístulas aumenta conforme a complexidade e o tamanho do tumor, determina maior tempo cirúrgico, maior manipulação nasosinusal, além da confecção de um retalho nasoseptal que expõe maior área do septo nasal. Dessa forma esses fatores aumentariam a atividade cicatricial inflamatória local, justificariam a maior formação de crostas nasais.

Várias revisões^{2,11,12} sobre o uso de enxertos autólogos de gordura para a reconstrução da base do crânio demonstram elevados índices de sucesso na reparação de fístula e citam que a única complicação envolvida foram hematomas e seroma no sítio doador. Pant et al. (2010)¹³ observaram que a média de duração de crostas nas fossas nasais foi de 126 dias, porém o uso do retalho nasoseptal não afetou a duração de crostas quando comparado com os casos que não usaram o mesmo retalho na reconstrução da base do crânio. Talvez uma limitação do nosso estudo estaria na não inclusão de dados sobre o tamanho dos eixos tumorais, o que facilitaria a melhor compreensão dos mecanismos de epitelização da mucosa nasosinusal.

A cicatrização é um processo altamente coordenado que envolve a formação de coágulos, reação inflamatória, resposta imune e finalmente a remodelação e maturação tecidual.¹⁴ Modelos experimentais de análise histológica da mucosa nasal demonstram que a exposição à fumaça de cigarros promove efeitos opostos ao processo de cicatrização como a perda de cílios celulares, fibrose, proliferação de *globet cells* e hipertrofia epitelial e subepitelial.¹⁵ Entre vários estudos que envolveram a morbidade nasal na literatura médica^{2,16,17} poucos citam a rinite

alérgica como um fator predisponente a maior formação de crostas nasais. Em pacientes com rinite alérgica e tabagistas deve ser sempre considerado o uso de retalhos nasoseptais contralaterais reversos¹⁸ que cobrem o septo nasal exposto após a confecção do retalho nasoseptal, diminuem a formação de crostas nasais e minimizam morbidades pós-operatórias. Além disso, os cuidados pós-operatórios devem ser aprimorados em pacientes tabagistas e com rinite alérgica. As orientações sobre a irrigação da cavidade nasal com sprays de soluções salinas e pomadas com antibióticos devem ser propostas precocemente no pós-operatório.¹⁹ Da mesma forma, visitas ao consultório para o debridamento videoendoscópico devem ser iniciadas já no sétimo dia pós-operatório e seguidas semanalmente até a completa eliminação de crostas da cavidade nasal.²⁰

O tempo médio de eliminação de crostas não se alterou ao longo dos anos em que os procedimentos foram feitos, demonstrou o adequado treinamento da equipe desde os seus primórdios cirúrgicos, segue protocolos internacionais e sempre se atualiza sobre as inovações técnicas ligadas à cirurgia endoscópica nasosinusal há mais de uma década. No entanto, considera-se que é preciso melhorar o acesso da nossa população ao diagnóstico precoce de tumores selares.

Conclusão

O debridamento nasal e irrigações nasais com soluções salinas devem ser mais frequentes e eficazes em pacientes com rinite alérgica, tabagistas e os que usaram o retalho nasoseptal e enxerto de fâscia lata com gordura autóloga.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Alobid I, Ensenat J, Marino-Sanchez F, de Notaris M, Centellas S, Mullol J, et al. Impairment of olfaction and mucociliary clearance after expanded endonasal approach using vascularized septal flap reconstruction for skull base tumors. *Neurosurgery*. 2013;72:540–6.
2. Almeida JR, Snyderman CH, Gardner PA. Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery: a prospective cohort study. *Head Neck*. 2011;33:547–51.
3. Brown SM, Anand VK, Tabaei A, Schwartz H. Role of perioperative antibiotics in endoscopic skull base surgery. *Laryngoscope*. 2007;117:1528–32.
4. Lai LT, Trooboff S, Morgan MK, Harvey RJ. The risk of meningitis following expanded endoscopic endonasal skull base surgery: a systematic review. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2014;75:18–26.
5. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4268–75.
6. Barkhoudarian G, Zada G, Laws ER. Endoscopic endonasal surgery for nonadenomatous sellar/parasellar lesions. *World Neurosurg*. 2014;82:138–46.
7. Tang IP, Carrau RL, Otto BA, Prevedello DM, Kasemsiri P, Ditzel L, et al. Technical nuances of commonly used vascularised flaps for skull base reconstruction. *J Laryngol Otol*. 2015;129:752–61.
8. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope*. 2008;118:1260–4.
9. Van Zijl FWJ, Timman R, Datema FR. Adaptation and validation of the Dutch version of the nasal obstruction symptom evaluation (NOSE) scale. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:2469–76.
10. Horowitz PM, DiNapoli V, Su SY, Raza SM. Complication Avoidance in Endoscopic Skull Base Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49:227–35.
11. Lam K, Luong AU, Yao WC, Citardi MJ. Use of Autologous fat grafts for the endoscopic reconstruction of skull base defects: indications, outcomes, and complications. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32:310–7.
12. Densky J, Boughter J, Sebelik M, Shires C, Wood J. Anterior skull base reconstruction: Does Fat Preparation Matter? *J Neurol Surg Rep*. 2018;79:31–5.
13. Pant H, Bhatki AM, Snyderman CH, Vescan AD, Carrau RL, Gardner P, et al. Quality of life following endonasal skull base surgery. *Skull Base*. 2010;20:35–40.
14. Watelet JB, Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: a review. *Am J Rhinol*. 2002;16:77–84.
15. Trombitas V, Nagy A, Berce C, Tabaran F, Albu S. Effect of Cigarette Smoke on Wound Healing of the Septal Mucosa of the Rat. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6958597.
16. Zwagerman NT, Zenonos G, Lieber S, Wang WH, Wang EW, Fernandez-Miranda JC, et al. Endoscopic transnasal skull base surgery: pushing the boundaries. *J Neurooncol*. 2016;130:319–30.
17. Snyderman CH, Fernandez-Miranda J, Gardner PA. Training in neurosinology: the impact of case volume on the learning curve. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:1223–8.
18. Kasemsiri P, Carrau RL, Otto BA, Tang IP, Prevedello DM, Muto J, et al. Reconstruction of the pedicled nasoseptal flap donor site with a contralateral reverse rotation flap: technical modifications and outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123:2601–4.
19. de Paiva Leite SH, Douglas RG. How does sinus surgery affect topical irrigation distribution? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26:21–6.
20. Tien DA, Stokken JK, Recinos PF, Woodard TD, Sindwani R. Comprehensive Postoperative Management After Endoscopic Skull Base Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49:253–63.