



ARTIGO ORIGINAL

## Fatores relacionados à morbidade no seguimento pós-operatório da cirurgia endoscópica de base de crânio anterior<sup>☆</sup>

Gustavo Lara Rezende <sup>a,b,\*</sup>, Oswaldo Ribeiro Marquez Neto <sup>a</sup>  
e Selma Aparecida Souza Kückelhaus <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> 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>

<sup>☆</sup> 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](mailto: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.<sup>1</sup> 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,<sup>2</sup> 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;<sup>3</sup> apesar do risco teórico de contaminação intracraniana com a flora nasossinusal, o índice de infecções do sistema nervoso central é baixo.<sup>4</sup>

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,<sup>1</sup> 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 media 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%) Meningioma, meningioma de clivus, fístula liquorica, neoglia anaplásica, Schwannoma pterigopalatino ou tumor ápice petroso 1 (1%)	Transplanum 4 (3%) 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%)	

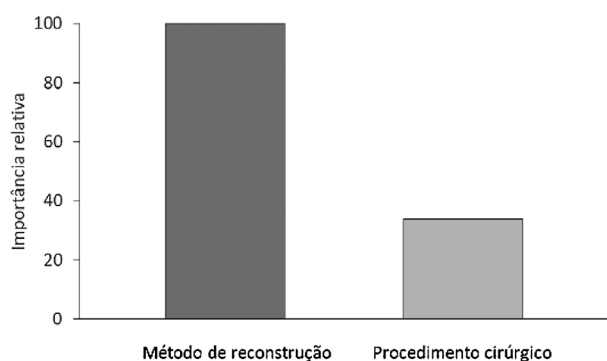
dos pacientes era interrompido na ausência de crostas na cavidade nasal.

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

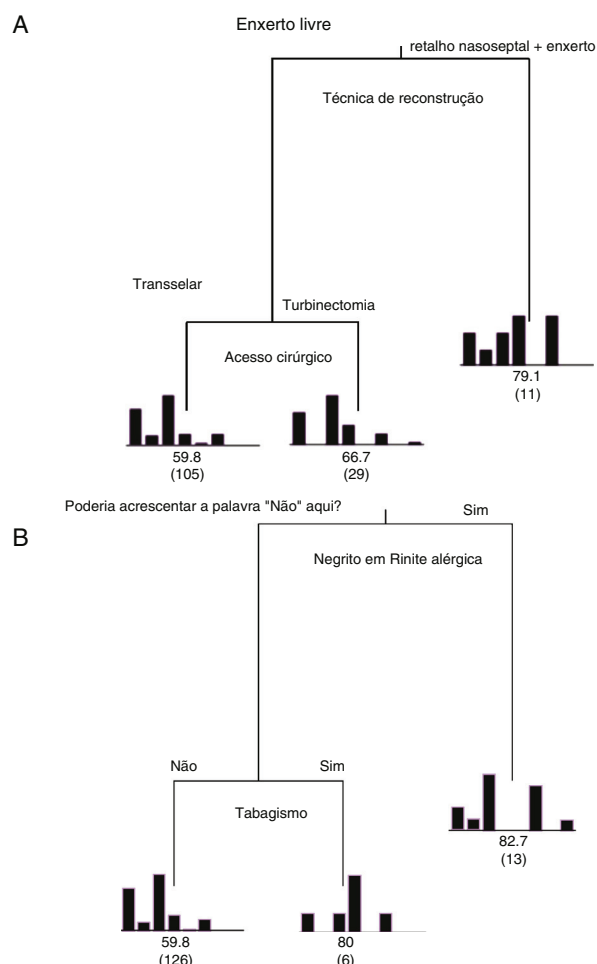
As morbidades apresentadas pelos indivíduos no fim do estudo são mostradas na tabela 3. Além desses foram registrados dois óbitos no pós-operatório tardio por complicações infecciosas intracranianas.

### 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 transselar e 118 dias (95% CI 113,57-124,12) nos transselar com a feitura da turbinectomia média à direita.

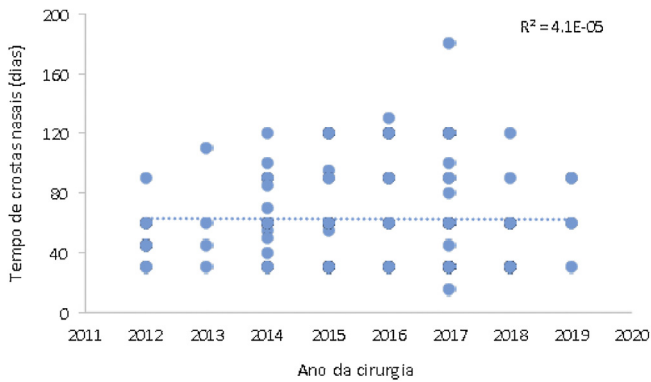
Entre os métodos de reconstrução usados, o retalho nasoseptal teve o menor tempo médio de crostas (=131 dias, 95% CI 125.9-136.1) em comparação ao retalho nasoseptal com enxerto de fásia e gordura com 145 dias (95% CI 127.3-162.7).

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 fásia 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 fásia 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.<sup>5</sup> Apesar de os outros tumores da base anterior base do crânio apresentarem índices de acometimento semelhantes,<sup>6</sup> 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%.<sup>7</sup> 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.<sup>2</sup> 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 desda queixa neste estudo.

Em uma análise prospectiva de 775 pacientes, Pade e Hummel<sup>8</sup> observaram que somente 7% a 9% dos pacientes submetidos a cirurgias endoscópicas nasosinusais 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)<sup>9</sup> 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 obstructivos 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.<sup>4</sup> 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 intradurais<sup>10</sup> 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<sup>2,11,12</sup> 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)<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> Entre vários estudos que envolveram a morbidade nasal na literatura médica<sup>2,16,17</sup> 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 reversos<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup>

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, Tabae 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 FVWJ, 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.