



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FÁBIO PORTELLA GAZMENG

PROTOCOLO PARA UTILIZAÇÃO DE RETALHOS NASOSEPTAIS REDUZIDOS EM RESSECÇÕES
ENDOSCÓPICAS TRANSESFENOIDAIS DE ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

CAMPINAS

2023

FÁBIO PORTELLA GAZMENG

PROTOCOLO PARA UTILIZAÇÃO DE RETALHOS NASOSEPTAIS REDUZIDOS EM
RESSECÇÕES ENDOSCÓPICAS TRANSESFENOIDAI

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de
concentração de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e
Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADORA: PROFª DRª EULALIA SAKANO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO
FÁBIO PORTELLA GAZMENG,
ORIENTADA PELA PROFª DRª. EULALIA SAKANO.

CAMPINAS-SP

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

G259p Gazmenga, Fábio Portella, 1994-
Protocolo para utilização de retalhos nasoseptais reduzidos em ressecções endoscópicas transesfenoidais de adenomas hipofisários / Fábio Portella Gazmenga. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Eulalia Sakano.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Procedimentos cirúrgicos nasais. 2. Retalhos cirúrgicos. 3. Tomografia. 4. Neoplasias hipofisárias. 5. Base do crânio. I. Sakano, Eulalia, 1950-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Tailored nasoseptal flap for endoscopic pituitary surgery: a tomographic protocol

Palavras-chave em inglês:

Nasal surgical procedures Surgical flaps Tomography

Pituitary neoplasms Skull base

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Eulalia Sakano [Orientador] Carlos Takahiro Chone

Wilma Terezinha Anselmo-Lima

Data de defesa: 12-12-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0933-1300>

Curriculo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8172792912279781>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

FÁBIO PORTELLA GAZMENG

ORIENTADOR: Profa. Dra. Eulalia Sakano

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFA. DRA. EULALIA SAKANO**
- 2. PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE**
- 3. PROFA. DRA. WILMA TEREZINHA ANSELMO-LIMA**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 12/12/2023

RESUMO

A cirurgia padrão-ouro para ressecção de adenomas hipofisários é a endoscópica transesfenoidal. Como parte da reconstrução, os retalhos nasoseptais (RNS) são amplamente utilizados. Entretanto, nos acessos exclusivamente selares, a abertura na base do crânio é pequena e este retalho parece ser excessivo, com potencial de morbidade local. A realização de um retalho sob medida pode ser menos invasivo, porém não há até o momento padronização de como realiza-lo com segurança. **Objetivo:** avaliar se a tomografia computadorizada (TC) é precisa para estimar o comprimento do RNS necessário para uma reconstrução selar e então elaborar um protocolo de medidas tomográficas para a confecção de RNS sob medida. **Metodologia:** Inicialmente, um estudo preliminar com 20 participantes foi conduzido e os dados foram obtidos em uma etapa radiológica e uma cirúrgica. Pela tomografia, estimou-se o comprimento que o retalho necessitaria ter para a reconstrução selar (TC-Est) e por medidas realizadas no intraoperatório, calculou-se o tamanho do retalho considerado ideal para cada caso (Flap Ideal). Essas duas variáveis foram comparadas para avaliar a precisão da estimativa tomográfica. Com os dados desse estudo preliminar, um protocolo foi elaborado, levando em consideração seus resultados, limitações e adaptações para o nosso meio. **Resultados:** O coeficiente de correlação Spearman para TC-Est e Flap Ideal foi de 0,938 (95% CI = 0,843 a 0,976), com $p=0,001$, indicando correlação muito forte, com significância estatística. A Est-TC foi maior que o Flap-Ideal em todos os casos, superestimando o comprimento do retalho, em média de 4,71mm. Entretanto, essa diferença não foi uniforme, havendo grande variabilidade entre os casos estudados. **Discussão:** A forma de medir proposta pelo estudo preliminar pode ter utilidade em dizer se um retalho pode ou não ser suficiente para cobrir um determinado defeito selar, porém não pode prever com precisão se este ficaria justo ou excessivo. Desta forma, o protocolo foi adaptado para avaliar a suficiência do RNS. **Conclusões:** Neste estudo, a TC superestimou o comprimento do RNS necessário para uma reconstrução selar. Propomos um protocolo para calcular o tamanho mínimo que um retalho nasoseptal deve ter para que seja feita uma reconstrução selar com segurança. Esse instrumento avalia principalmente a suficiência do retalho e pode superestimá-lo em alguns casos, necessitando ser testado clinicamente em uma amostra maior de pacientes.

Palavras Chaves: Procedimentos cirúrgicos nasais ; Retalhos cirúrgicos ; Tomografia ; Neoplasias hipofisárias ; Base do crânio.

ABSTRACT

The gold standard for pituitary adenomas resection is endoscopic transsphenoidal surgery. The nasoseptal flap (NSF) is widely used as part of the reconstruction procedure. However, in exclusively sellar approaches, the opening at the skull's base is small and this flap appears to be excessive, with potential for local morbidity. A custom-made flap can be less invasive; however, there is no current standardization on how to perform it safely. **Objective:** This study aimed to assess whether computed tomography (CT) accurately estimates the NSF length required for sellar reconstruction and develop a protocol of CT measurements to create a custom-made NSF. **Methodology:** We conducted a preliminary study with 20 participants. The data was obtained from the radiological and surgical phases. CT scans were used to estimate the flap length needed for sellar reconstruction (CT-Est), and intraoperative measurements were used to calculate the ideal flap size for each case (ideal flap). These two variables were compared to assess the accuracy of the tomographic estimate. Subsequently, we developed a protocol based on the data from the preliminary study, considering its results, limitations, and adaptations for our environment. **Results:** The Spearman correlation coefficient for CT-Est and ideal flap was 0.938 (95% CI = 0.843–0.976), with $p=0.001$, indicating a statistically significant strong correlation. CT-Est was greater than ideal flap in all cases, overestimating the flap length, which was 4.71 mm in average. However, this difference between cases showed great variability. **Discussion:** The preliminary study proposes a measurement that can be useful in determining whether a flap may be sufficient to cover a certain sellar defect. However, this could not accurately predict whether the flap size would be tight or excessive. Therefore, the protocol was adapted to assess the NSF sufficiency. **Conclusion:** In this study, CT overestimated the NSF length required for sellar reconstruction. We proposed a protocol for calculating the minimum size of a nasoseptal flap to perform sellar reconstruction safely. This tool mainly assesses the sufficiency of the flap and may overestimate its size. Thus, we recommend testing this instrument clinically using a larger sample of patients.

Keywords: Nasal surgical procedures ; Surgical flaps ; Tomography ; Pituitary neoplasms ; Skull base

SUMÁRIO

1. Introdução.....	8
2. Objetivos	11
3. Metodologia.....	12
3.1. Desenho do estudo.....	12
3.2. Estudo Preliminar.....	12
3.2.1. Seleção dos Participantes.....	12
3.2.2. Etapa Radiológica	13
3.2.2.1. Especificações Técnicas.....	13
3.2.2.2. Definição das Medidas	13
3.2.3. Etapa Cirúrgica.....	15
3.2.3.1. Técnica Cirúrgica	15
3.2.3.2. Medidas Intraoperatórias	16
3.2.4. Correlação dos dados tomográficos com cirúrgicos.....	19
3.2.4.1. Calculando o comprimento do retalho ideal (Flap Ideal).....	19
3.2.4.2. Comparando TC-Est com Flap Ideal	21
3.2.5. Análise Estatística	21
3.3. Elaboração do Protocolo	22
3.4. Considerações Éticas	22
3.5. Orçamento	22
4. Resultados.....	23
4.1. Estudo Preliminar	23
4.2. Elaboração do Protocolo	24
5. Discussão.....	26
5.1. Estudo Preliminar	26
5.2. Protocolo.....	29
5.3. Limitações do Estudo.....	31
5.4. Perspectivas para o Futuro	31
6. Conclusões	33
7. Referências.....	34

1. INTRODUÇÃO

O acesso endonasal transesfenoidal é considerado o procedimento padrão ouro para ressecções de adenomas hipofisários. Após a popularização do endoscópio, esta passou a ser a modalidade preferida da maioria dos cirurgiões, pela excelente imagem e a possibilidade de visão angulada (1).

A descrição do retalho nasoseptal (RNS) por Hadad e Bassagasteguy em 2006 (2) revolucionou a cirurgia endoscópica da base anterior do crânio. É composto do mucoperiósteo e mucopericôndrio do septo nasal e pediculado na artéria septal, um ramo terminal da artéria maxilar interna, conferindo um excelente suprimento arterial. Os bons resultados e a facilidade técnica o tornou amplamente utilizado, reduzindo drasticamente as taxas de fístula liquórica pós operatória e complicações neurológicas. (1, 2). Sua grande área de superfície somado a um pedículo com bom arco de rotação permitem a reconstrução de defeitos grandes e complexos (3). Estudos radioanatômicos demonstraram que o RNS tem dimensões potenciais para cobrir a maioria dos defeitos da base anterior do crânio (4, 5).

Entretanto, seu emprego não é isento de complicações ou morbidades, como por exemplo: necrose do retalho, necrose da cartilagem septal, colapso do dorso nasal, perfuração septal, formação de mucocelo, perda de olfato, formação prolongada de crostas, sinequias e epistaxe. (6-10). Após sua confecção, o osso e cartilagem do septo nasal ficam desnudos, levando a formação de crostas, infecções e sofrimento de tais estruturas. Medidas para re-epitelizar essa região também podem levar a morbidade nasossinusal. O emprego de um retalho de mucoperiósteo do lado contralateral do septo, chamado de 'Reverse Flap' (11), tem a desvantagem de sacrificar o pedículo de um possível retalho nasosseptal contralateral. Enxertos de mucosa também podem alterar a anatomofisiologia nasossinusal da área doadora.

Em casos de acessos selares para cirurgia hipofisária, a abertura na base do crânio é pequena, de modo que muitas vezes o RNS tradicional fica excessivo para a reconstrução proposta. Outra peculiaridade da ressecção de adenomas hipofisários é a possibilidade de não haver fístula liquórica. Isso pode dispensar o uso de retalhos pediculados para sua reconstrução ou optar-se pela utilização de "Rescue Flaps" (12), em que os pedículos dos RNS são poupados e estes confeccionados somente no final da cirurgia, se confirmar a fístula liquórica.

Nesse contexto, na tentativa de realizar uma cirurgia minimamente invasiva, com menos morbidade local, a possibilidade de realizar RNS de dimensões reduzidas para reconstruções de acessos selares passou a ser considerada. Barger et al (13) descreveram o Retalho Nasoseptal 'Posterior', cuja largura (limites superior e inferior) são semelhantes ao retalho tradicional, porém seu comprimento é menor, com extensão anterior até o nível da cabeça da concha média. Em sua série de 43 pacientes, obteve taxa de sucesso em prevenir fístula liquórica pós operatória de 97,7%.

O emprego de um RNS menor resultaria em um procedimento menos invasivo, alterando menos a anatomia nasal. Em especial, a mucosa anterior do septo nasal é poupada, não deixando a cartilagem septal exposta. Isso pode levar a menos formação de crostas e sinéquias no pós operatório, bem como menor sofrimento da cartilagem. Além disso, uma maior preservação da mucosa septal dispensa manobras para recobrir áreas que ficariam desnudas, como o emprego do 'Reverse Flap' e de outros enxertos, que também tem potencial de causar mais morbidade nasossinusal. (13-15).

Entretanto, a confecção de retalhos sob medida permanece um desafio, pois o seio esfenóide tem uma grande variabilidade anatômica. Como o retalho necessita ficar em contato com o osso, a pneumatização do esfenóide é algo que interfere diretamente no comprimento necessário do retalho. De forma semelhante, a anatomia do septo nasal e suas dimensões podem variar conforme idade, gênero e raça. (16-19). Devido a essas variabilidades, decidir suas dimensões no intraoperatório é desafiador, visto o temor de que o tecido seja insuficiente para cobrir o defeito, de modo que muitas vezes se opta por realizar um retalho nas maiores dimensões possíveis, sendo excessivo para o caso. Assim, para a confecção de um retalho menor com segurança, é fundamental que este seja personalizado, considerado a anatomia de cada caso. Para esse fim, os exames pré-operatórios, em especial a tomografia computadorizada, são de grande relevância para a programação cirúrgica.

Alguns estudos radiológicos e radioanatômicos (4, 5, 19-20) avaliaram através da TC as possíveis dimensões do RNS e dos defeitos de diferentes acessos a base do crânio, a fim de avaliar a suficiência dos retalhos para cada tipo de defeito. Entretanto, nenhum deles testou e aplicou tais estimativas em cirurgias. Dam et al. (15) foram os primeiros a comparar as dimensões do RNS calculadas pela TC com

as obtidas pelas suas respectivas dissecções, em cadáveres. Demonstraram excelente correlação entre as dimensões estimadas pela TC com as medidas pela dissecção, encorajando o uso da TC como planeamento pré-operatório. Entretanto, esse estudo avalia somente a anatomia do retalho e não faz análises sobre o seu uso para reconstrução da base do crânio.

Para realizar retalhos sob medida, antes de se propor qualquer metodologia, existe a necessidade de avaliar se a TC é precisa para predizer quais dimensões um RNS necessitaria ter para reconstruir um determinado defeito, visto que na literatura existem apenas modelos teóricos radiológicos, sem testar sua aplicação para a prática cirúrgica.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é avaliar se a tomografia computadorizada é precisa para estimar o comprimento do retalho nasoseptal necessário para a reconstrução de um acesso selar e então elaborar um protocolo de medidas tomográficas para a confecção de retalhos nasoseptais sob medida.

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Elaborar um protocolo de medidas tomografias para estimar o comprimento do retalho nasoseptal a ser utilizado em reconstruções selares de ressecções endoscópicas de adenomas hipofisários.

2.2. Secundário

Avaliar se a tomografia é precisa para estimar o comprimento de um retalho nasoseptal necessário para reconstrução selar.

3. METODOLOGIA

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Inicialmente, um estudo preliminar foi conduzido para avaliar se tomografia computadorizada é precisa para estimar o comprimento do retalho nasoseptal necessário para a reconstrução selar. Para esse fim, os dados foram obtidos em duas etapas, uma radiológica e uma cirúrgica, detalhadas a seguir.

Após avaliar os dados desse estudo preliminar, um protocolo foi elaborado, levando em consideração seus resultados, limitações e adaptações para o nosso meio afim de torna-lo aplicável.

3.2. ESTUDO PRELIMINAR

3.2.1. SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foram incluídos 20 pacientes consecutivos que se enquadraram nos critérios de inclusão e não tinham critérios para exclusão. Essa amostra foi definida por conveniência, uma vez que se trata de um trabalho de pós graduação, tendo um prazo para ser finalizado. Não existem estudos semelhantes prévios na literatura que pudessem servir de base para o cálculo amostral.

Critérios de Inclusão: pacientes com adenomas hipofisários que foram submetidos a ressecção endoscópica transesfenoidal, com acesso selar.

Critérios de exclusão: acesso extendido (acesso não puramente selar) e casos de reoperação.

3.2.2. ETAPA RADIOLÓGICA

3.2.2.1. Especificações Técnicas

As tomografias computadorizadas foram realizadas com dois equipamentos distintos, sendo suas especificações e protocolos detalhados a seguir. Dos 20 casos incluídos, 12 foram realizados com o primeiro tomógrafo e 8 com o segundo:

1) TOSHIBA, AQUILIUN TSX-101-A, 64 canais, 2008.

Kv:120 ; mA: 200 ; Rotação do tubo de RX: 0,6 s ; Espessura de corte: 0,5 mm ; Aquisição volumétrica FOV tamanho Head

2) GE HEALTHCARE, BRIGHTSPEED ELITE 16 canais, 2013

Kv: 120 ; mA: 320 ; Rotação do tubo de RX: 0,7s ; Espessura de corte: 0,625 mm ; Aquisição volumétrica FOV tamanho Head

As imagens foram analisadas em reconstruções multiplanares, utilizando o software Arya 22.12.0, certificado pela ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

3.2.2.2. Definição das Medidas

O forame esfenopalatino (FEP) foi usado como o primeiro ponto de referência para as medidas. Ele é identificado e marcado com a ferramenta do software “cursor 3D”, a qual permite que sua projeção seja identificada em todos os cortes da tomografia (Figura 1). A partir dele, são realizadas duas medidas tomográficas.

Medida TC-Est: No corte sagital mediano é medido a distância entre a projeção do FEP e o tubérculo selar (TC-Est). Esse trajeto representa o leito em que o retalho nasoseptal ficaria apoiado para cobrir um defeito de um acesso selar. Desta forma, esse trajeto deve ser adjacente ao osso do assoalho do seio esfenóide, recesso clival e sela túrcica, conforme exemplificado na imagem (Fig 2a). Essa medida é a estimativa do comprimento que o RNS necessita ter para cobrir qualquer defeito de uma abordagem selar. Esse modelo de medida foi semelhante ao utilizado por Pinheiro-Neto (5), que posteriormente foi reproduzido em diversos outros estudos

radiológicos. Para nossos objetivos, adaptamos para estimar a reconstrução de um acesso exclusivamente selar.

Medida Pedic: Em um plano axial é estimada a dimensão do pedículo do retalho (Pedic) da mesma forma sugerida por Dam et al (15): após identificação do FEP, duas linhas perpendiculares são traçadas, uma paralela a parede medial do seio maxilar e outra paralela a parede posterior do seio maxilar. A distância entre a intersecção dessas linhas e o septo nasal corresponde a medida do pedículo do retalho (Fig 2b).

Apesar do pedículo ser uma estrutura curvilínea, optou-se por estima-lo medindo sua projeção, em linha reta, ao invés da medida direta de tal estrutura anatômica. Esta maneira, além de ser mais fácil e reprodutível, é suportada pelos resultados encontrados no estudo de Dam et al. (15), que demonstraram que há uma excelente correspondência entre a medida estimada da projeção do pedículo e da sua dissecação anatômica.

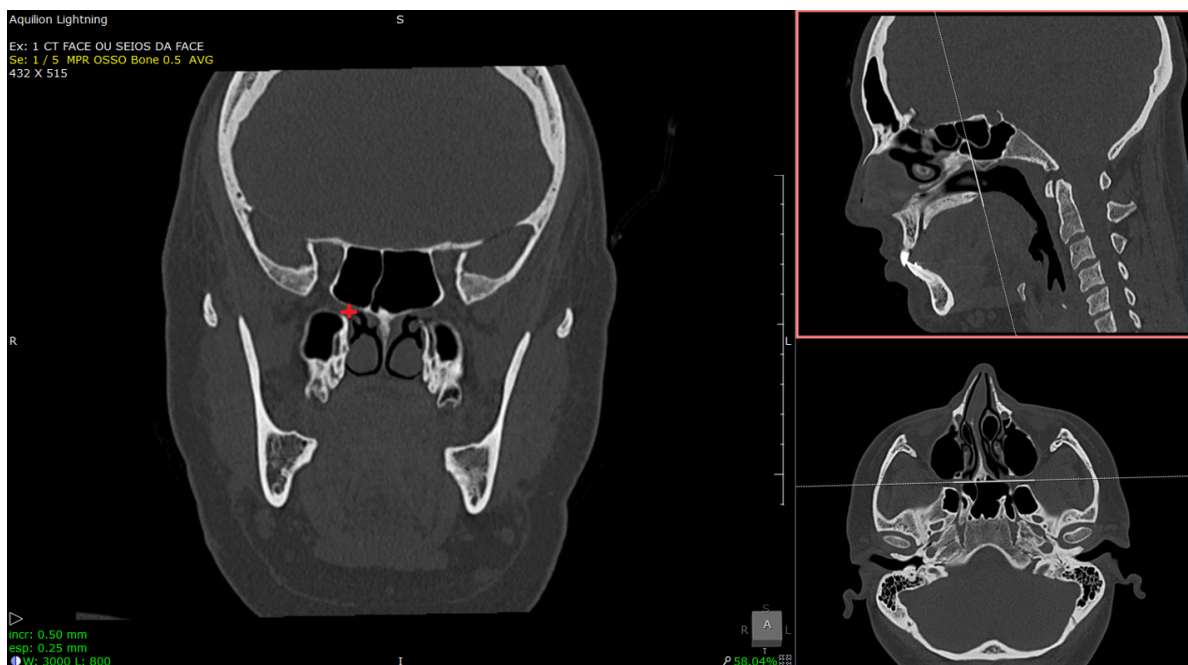


Figura 1. Identificação e marcação do forame esfenopalatino (cruz vermelha) em corte coronal, com visualização de sua projeção nos cortes axial e sagital.

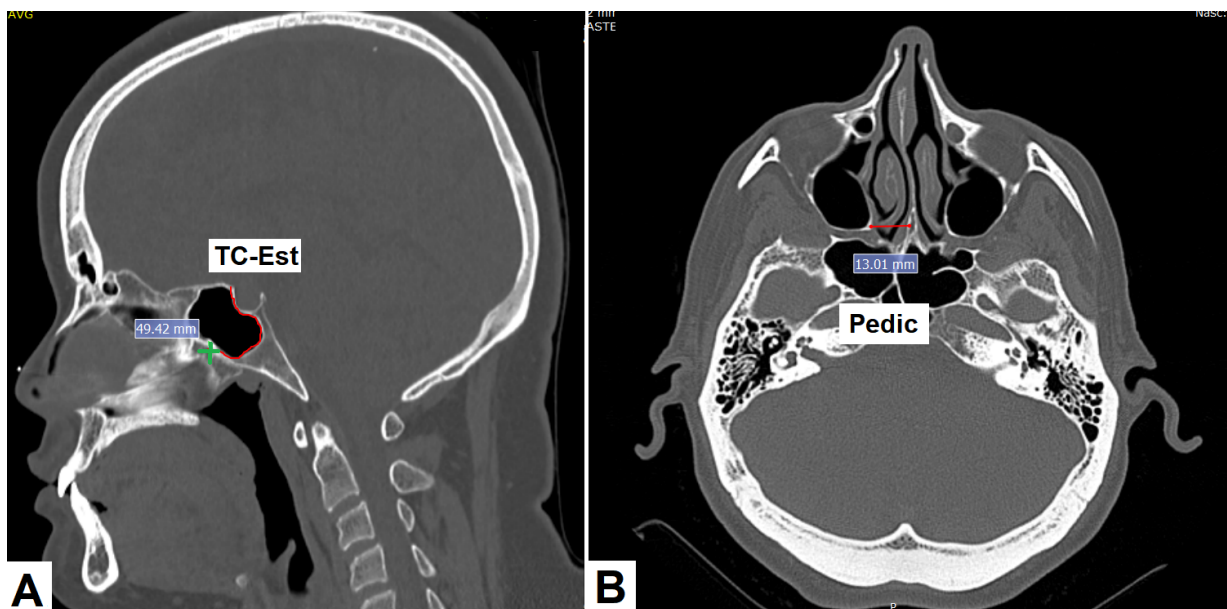


Figura 2. A: TC-Est, medida da projeção do forame esfenopalatino (cruz verde) até o tubérculo selar, em corte sagital mediano. B: Pedic, medida do pedículo do retalho, em corte axial.

3.2.3. ETAPA CIRÚRGICA

3.2.3.1. Técnica Cirúrgica

Em todos os casos incluídos, o RNS foi realizado no início da cirurgia e seu comprimento (extensão anterior) decidido pela equipe como feito rotineiramente. Dependendo da anatomia do seio esfenoidal, pode se optar por realizar retalhos de tamanhos diferentes.

Técnica cirúrgica: após descongestão da cavidade nasal com solução com epinefrina, realizado lateralização dos cornetos inferiores e médios. O terço inferior do corneto superior é ressecado, expondo o óstio natural do seio esfenóide, que é alargado. Com auxílio de cautério monopolar, o RNS é então confeccionado.

O pedículo do retalho é delimitado, com uma incisão ao nível do óstio natural do seio esfenóide (figura 3, incisão 1) e outra inferior, contornando o arco da coana, em direção ao septo posterior (figura 3, incisão 2). A partir do óstio do esfenóide, é realizada uma incisão horizontal, paralela ao teto da cavidade, poupando seu 1 a 1,5cm mais superior para preservar o epitélio olfatório (figura 3, incisão 3). Uma incisão inferior é feita na transição do assoalho com o septo nasal, por toda sua extensão (figura 3, incisão 4). Por fim, a incisão anterior (vertical) é realizada, definindo

o comprimento do retalho (figura 3, incisão 5). Após as incisões, o retalho é elevado em um plano submucopericondral e submucoperiosteal e posicionado na rinofaringe. Procede a remoção septo ósseo posterior, do rostro do seio esfenóide e remoção de todas suas septações. Com auxílio de uma broca, o osso de seu assoalho é regularizado. Após abertura da sela e ressecção do tumor, é realizada a reconstrução com diversas opções de materiais, como gordura, fáscia e materiais sintéticos. O retalho é então posicionado, de forma que toda sua face composta de pericôndrio e periósteo fique em contato com o osso do seio esfenoidal. O retalho deve cobrir todo o defeito selar e seu osso adjacente.

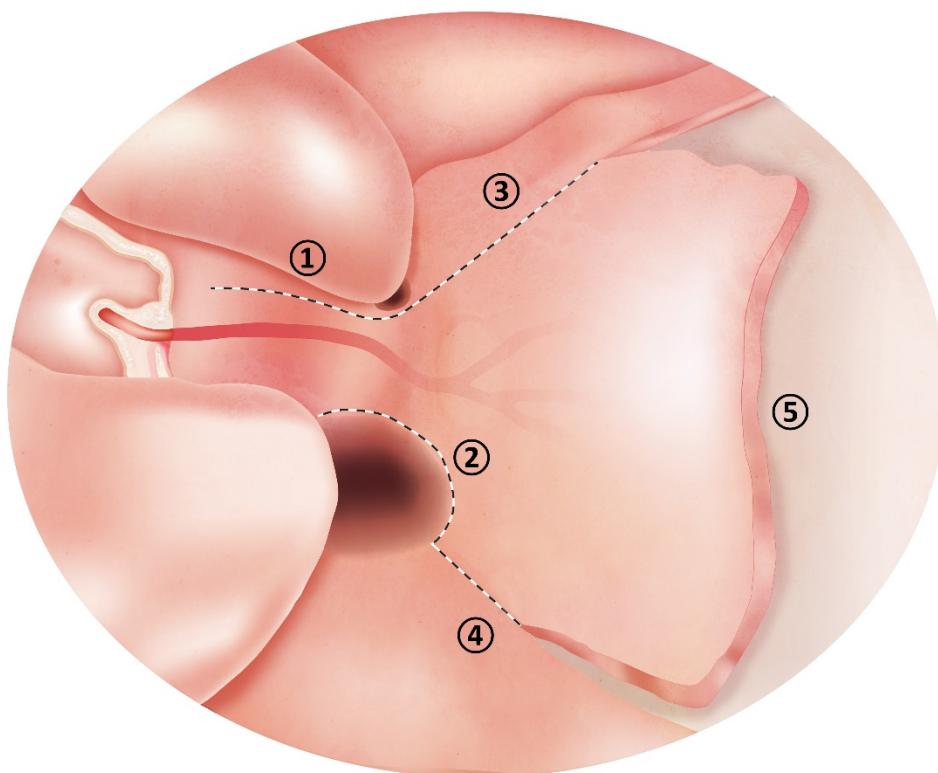


Figura 3. Retalho nasoseptal, com sua parte septal e pedículo. Numeradas as incisões que delimitam o retalho, durante sua confecção.

3.2.3.2. Medidas Intraoperatórias

Duas medidas intraoperatórias foram realizadas: SepFlap e Excesso, detalhadas a seguir. Foram realizadas com auxílio de uma régua estéril descartável ou uma régua estéril rígida fabricada para este propósito (Figura 4).

Todas as medidas foram feitas pelo mesmo cirurgião.

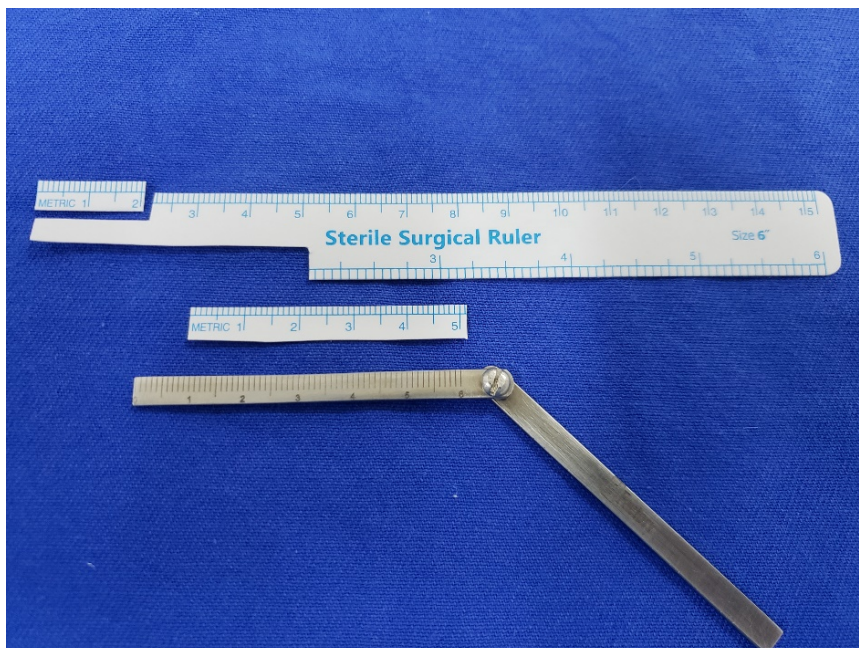


Figura 4. Réguas estéreis usadas para as medidas intraoperatórias.

Parte Septal do Retalho (SepFlap)

Após realizadas as incisões que delimitam o RNS, o ponto médio da incisão anterior é definido como referência (Pant). Pode ser marcado com o cautério monopolar para melhor identificação. O segundo ponto de referência é a parte mais posterior do septo nasal, no nível do arco da coana.

A medida entre esses dois pontos representa o comprimento da parte septal do retalho (Figura 5).

Excesso

Após o RNS ser posicionado ao final da cirurgia, certificou-se que este estava em contato com toda superfície óssea do assoalho do seio esfenoidal, do recesso clival e do osso adjacente a sela. Seu maior eixo deve corresponder a medida tomográfica (TC-Est), de modo a obtermos maior correspondência entre o estimado na TC e o realizado na cirurgia. Sua borda anterior deve ficar o mais paralelo ao tubérculo selar. O ponto Pant é então identificado e é medido sua distância para o tubérculo selar (Excesso).

Essa medida (Excesso) corresponde ao quanto de tecido sobrou após o retalho atingir o tubérculo selar. Em outras palavras, significa o quanto de retalho foi excessivo para recobrir justamente o defeito de um acesso selar (Figura 6).

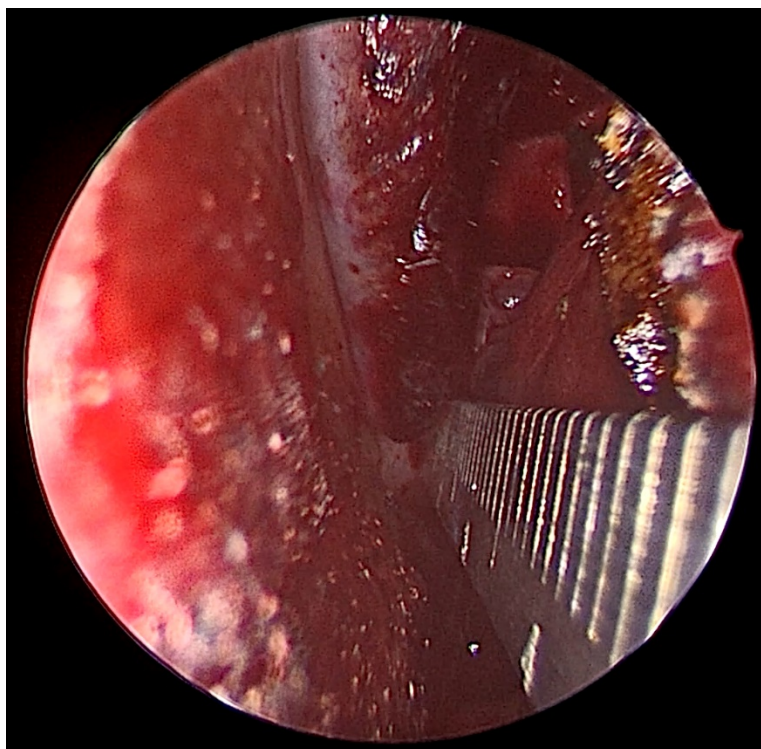


Figura 5. Ilustração da medida SepFlap no intraoperatório: régua estéril apoiada no arco da coana, medindo do ponto mais posterior do septo nasal até o ponto médio da incisão anterior (Pant).

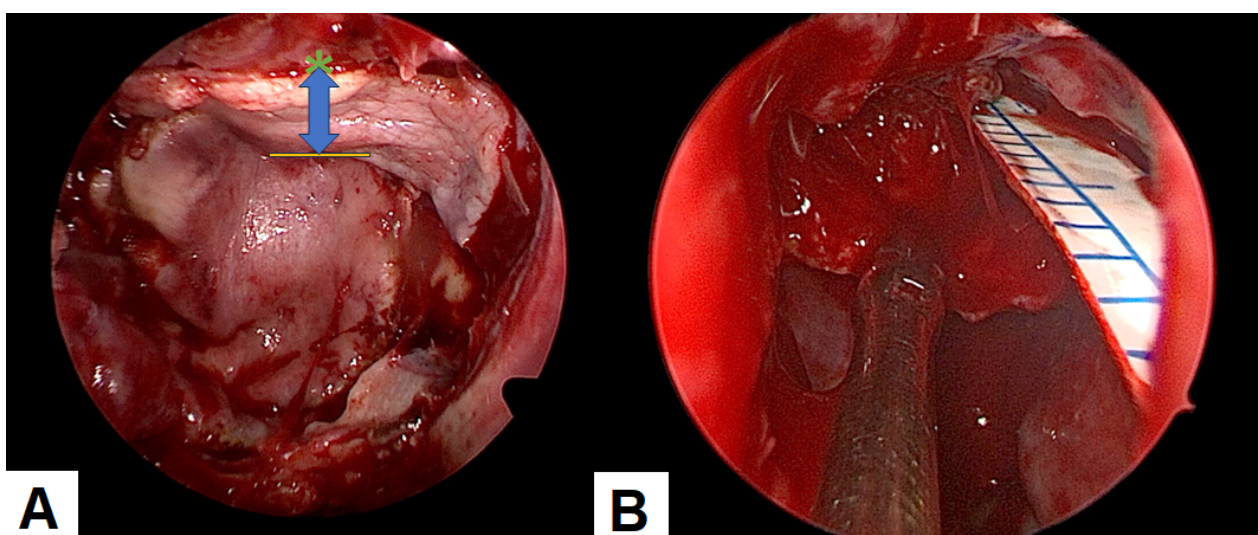


Figura 6. A. Retalho posicionado, mostrando a posição do tubérculo selar (linha amarela), do ponto médio da incisão do retalho (Pant, asterisco verde) e da distância entre eles (Excesso, seta dupla azul). B. Medida intraoperatória do Excesso.

3.2.4. CORRELAÇÃO DOS DADOS TOMOGRÁFICOS COM CIRÚRGICOS

3.2.4.1. Calculando o comprimento do retalho ideal (Flap Ideal)

O Flap Ideal corresponde ao comprimento do retalho que, para aquele caso, é necessário para que seu ponto mais anterior chegue até o tubérculo da sela. Para seu cálculo, são utilizadas as duas medidas realizadas no intraoperatório e uma medida tomográfica.

O Flap Ideal corresponde a dimensão total do RNS (sua parte septal mais o pedículo) menos o 'Excesso'. (Flap Ideal = SepFlap – Excesso + Pedic). (Figura 7)

O pedículo do retalho faz parte de seu comprimento, porém é tecnicamente difícil de ser medido no intraoperatório por sua localização posterior, pequenas dimensões e trajeto curvilíneo. Como observado no estudo de Dam et al. (15), há uma ótima correspondência entre a estimativa do pedículo medido na TC com sua respectiva dissecado no cadáver. Desta forma, pela dificuldade técnica em medir o pedículo, pela boa correspondência com a medida tomográfica e pela pouca variação em suas dimensões, optou-se por considera-las exclusivamente pela medida tomográfica.

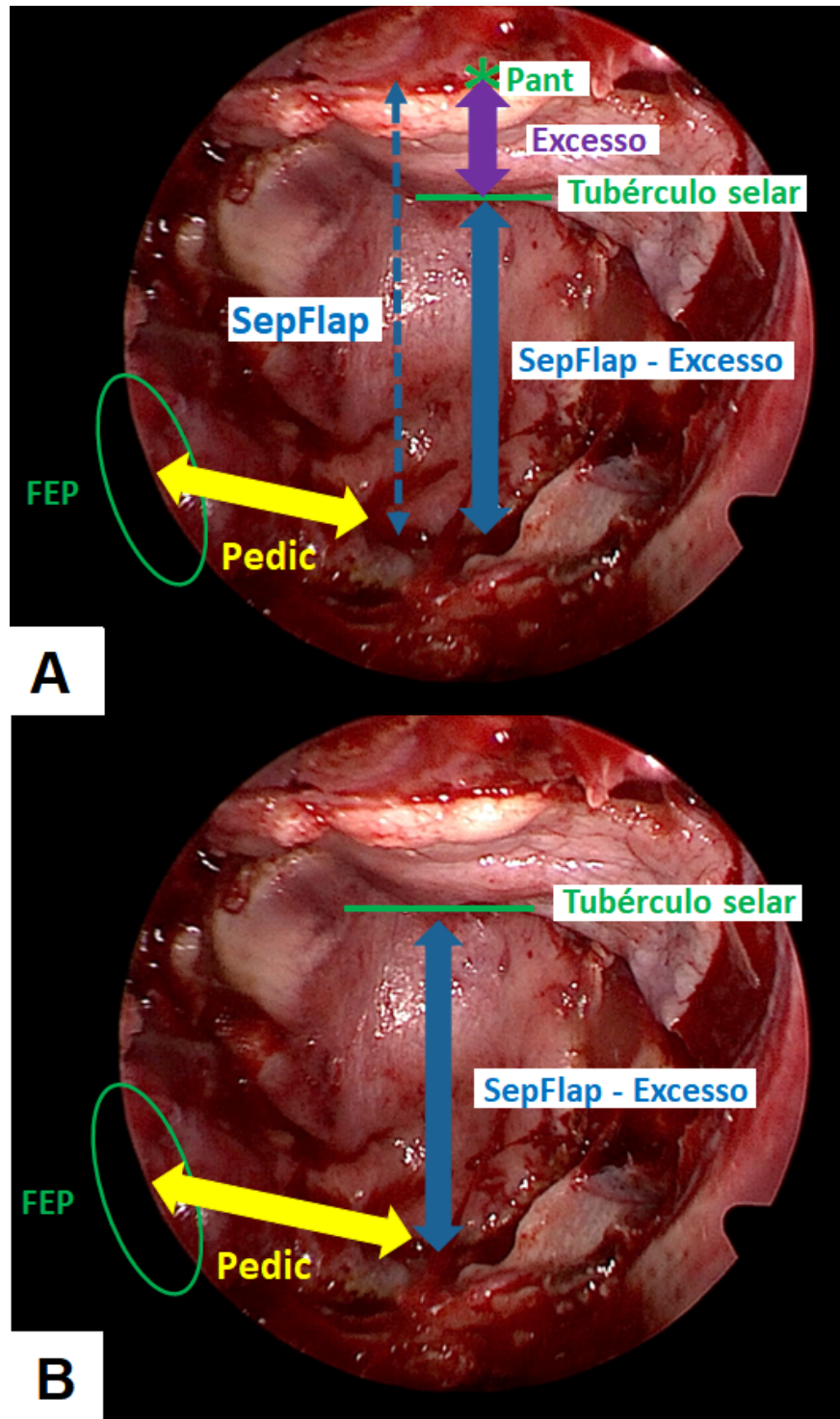


Figura 7. A: Retalho nasoseptal posicionado ao final de uma cirurgia. Em verde representado os referenciais anatômicos utilizados para realizar as medidas (setas). B: representação do cálculo da variável Flap Ideal ($\text{SepFlap} - \text{Excesso} + \text{Pedic}$).

3.2.4.2. Comparando TC-Est com Flap Ideal

O comprimento do retalho estimado pela tomografia (TC-Est) será comparado com o Flap Ideal para averiguar se a tomografia é precisa para predizer o tamanho do retalho necessário para o caso.

Ambas as variáveis são medidas entre os mesmos dois reparos anatômicos, do forame esfenopalatino até o tubérculo selar, uma realizada exclusivamente pela TC pré operatória (TC-Est) e outra após as medidas intraoperatórias (Flap Ideal). (Figura 8)

A Diferença será padronizada como TC-Est – Flap Ideal.

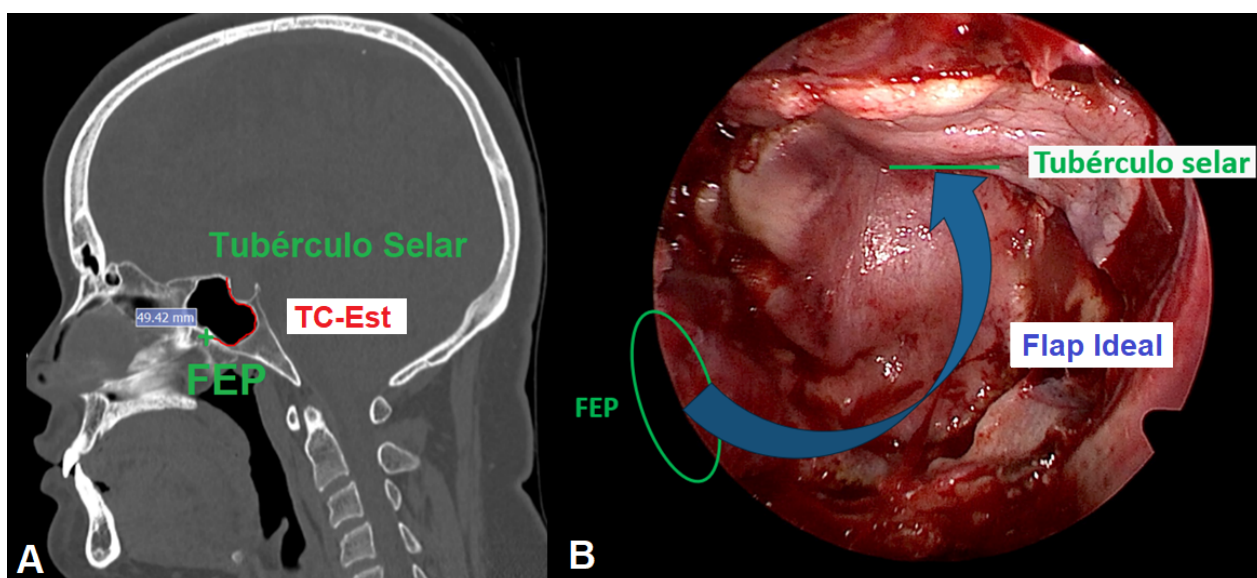


Figura 8. Representação das duas variáveis comparadas: TC-Est (A) e Flap Ideal (B). Ambas representam medidas do Forame Esfenopalatino (FEP) até o Tubérculo Selar.

3.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados com distribuição categórica estão apresentados pela frequência absoluta (N) e pela frequência relativa (%). Os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média $\pm$ desvio padrão; mediana (intervalo de confiança de 95% para a mediana). A correlação entre os marcadores foi realizada pelo uso do teste de correlação de Spearman.

Na avaliação qualitativa do grau de correlação entre duas variáveis foi adotado o seguinte critério de acordo com o coeficiente de correlação (CC) obtido: nula ou inexistente (CC = 0); fraca (CC = ± 0.001 a $\pm 0,299$); regular ou moderada (CC

= $\pm 0,300$ a $\pm 0,599$); forte ($\pm 0,600$ a $\pm 0,899$); muito forte ($\pm 0,900$ a $0,999$); e plena ou perfeita (CC = 1,00).

A análise estatística descritiva e de inferência foi realizada no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.). A apresentação gráfica foi realizada no software GraphPad Prism version 8.0.0 for Macintosh, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com. Um erro alpha de 0,05 foi adotado em todas as análises estatísticas realizadas no presente estudo.

3.3. ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO

Considerando os resultados do estudo preliminar, foi elaborado um protocolo de medidas tomografias, com o objetivo de estimar o comprimento de um retalho nasoseptal a ser utilizado em reconstruções de ressecções endoscópicas de adenomas hipofisários.

3.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho corresponde a uma parte do projeto com o título “ Protocolo para a Utilização de Retalhos Nasosseptais Reduzidos em Ressecções Endoscópicas Transesfenoidais de Adenomas Hipofisários”, aprovado no Comitê de Ética da Universidade, com o registro: CAAE 29653420.4.0000.5404.

3.5. ORÇAMENTO

Não foi necessário financiamento para realização deste trabalho.

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDO PRELIMINAR

Características dos Pacientes

A Tabela 1 detalha as características dos participantes do estudo.

Tabela 1. Características dos pacientes.		
Marcador	Grupos	Distribuição dos dados
Sexo*	Feminino	9 (45,0%)
	Masculino	11 (55,0%)
Fístula Liquórica Intraoperatória*	Não	8 (40,0%)
	Sim	12 (60,0%)
Fístula Liquórica Pós-operatória *	Não	18 (90,0%)
	Sim	2 (10,0%)
Idade (anos)**		50,80 ± 4,14; 54,50 (44,50 a 63,0)

*Os dados com distribuição categórica estão apresentados pela frequência absoluta (N) e pela frequência relativa (%). **Os dados com destruição numérica estão apresentados pela média ± desvio padrão; mediana (intervalo de confiança de 95% para a mediana).

Medidas Tomográficas e Intraoperatórias

As medidas tomográficas (TC-Est e Pedic), bem como as intraoperatórias (SepFlap e Excesso) estão discriminadas na tabela 2.

Tabela 2. Estudo preliminar: medidas tomográficas e intraoperatórias	
Marcador	Distribuição dos dados
SepFlap	59,05 ± 2,47; 58,50 (54,00 a 66,50)
Excesso	12,30 ± 1,81; 11,50 (8,00 a 15,00)
TC-Est	63,85 ± 2,35; 64,10 (58,08 a 67,74)
Pedic	12,39 ± 0,23; 12,41 (12,15 a 12,73)
Flap ideal	59,14 ± 2,32; 59,94 (54,24 a 63,27)
Diferença (Δ TC-Est - Flap ideal)	4,71 ± 0,72; 3,23 (2,16 a 6,87)

Os dados com destruição numérica estão apresentados pela média ± desvio padrão; mediana (intervalo de confiança de 95% para a mediana).

Correlação dos dados tomográficos com intraoperatórios.

A diferença entre o comprimento estimado pela tomografia (TC-Est) e o Flap Ideal foi, em média, $4,71\text{mm} \pm 0,72$. A Figura 9 detalha os valores do Flap Ideal, TC-Est e Diferença (TC-Est menos Flap Ideal) para cada um dos 20 casos. O coeficiente de correlação Spearman para os marcadores Flap Ideal e TC-Est foi de 0,938 (95% CI = 0,843 a 0,976), com $p=0,001$, indicando correlação muito forte, com significância estatística.

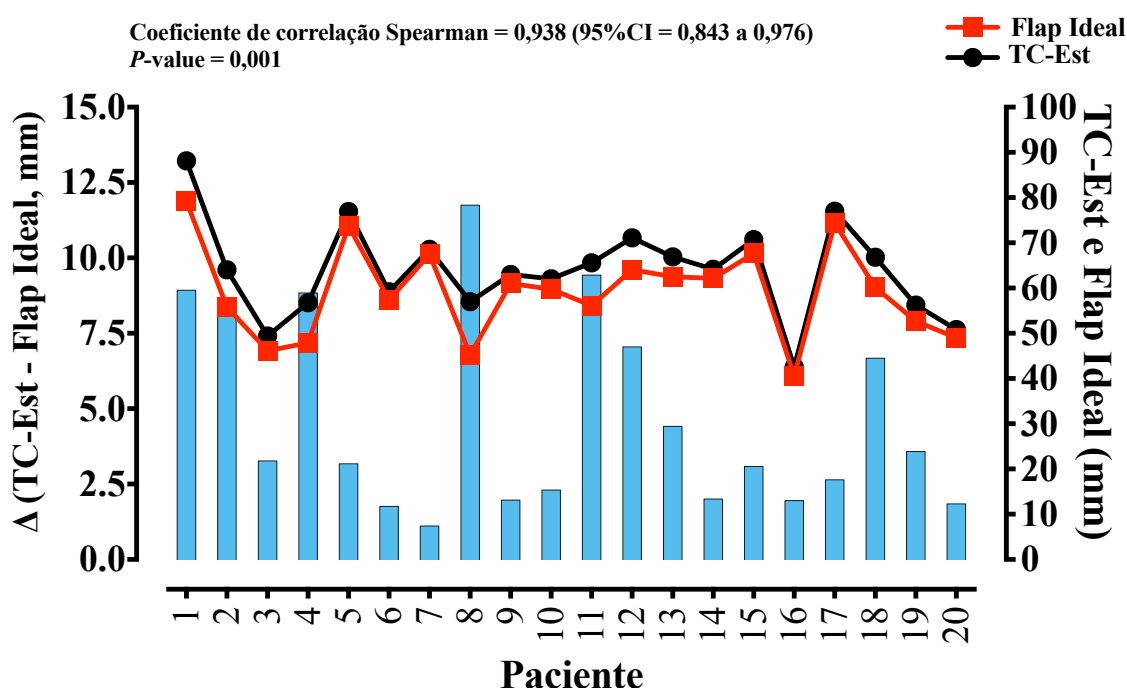


Figura 9. Análise individual dos 20 casos quanto a suas respectivas medidas de: TC-Est (mm), em preto; Flap Ideal (mm), em vermelho; e sua Diferença (mm), definida como TC-Est – Flap Ideal, em azul.

CC, coeficiente de correlação de Spearman; 95%CI, intervalo de confiança de 95%. Um erro alpha de 0,05 foi utilizado na análise estatística.

4.2. ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO

O protocolo está ilustrado no **Figura 10**.

Protocolo para utilização de retalhos nasosseptais reduzidos em ressecções endoscópicas transesfenoidais de adenomas hipofisários

Passo 1: localizar o Forame Esfenopalatino (FEP) e marcá-lo com cursor 3d (ou ferramenta similar que permita localizar sua projeção nos 3 planos). (Fig. A)

Passo 2: medir TC-Est (mm): no corte sagital mediano, medir a distância entre a projeção do FEP e o tubérculo selar. Esse trajeto deve ser adjacente ao osso do assoalho do seio esfenóide, recesso clival e sela túrcica, até chegar ao tubérculo selar. (Fig. B)

Passo 3: medir Pedic (mm): em um plano axial, encontre a projeção do FEP. Duas linhas perpendiculares são traçadas, uma paralela a parede medial do seio maxilar e outra paralela a parede posterior do seio maxilar. A distância entre a intersecção dessas linhas e o septo nasal corresponde ao pedículo do retalho. (Fig. C)

Passo 4: cálculo da Parte Septal (mm): $\text{Parte Septal} = \text{TC-Est} - \text{Pedic} + 5\text{mm}$

A **Parte Septal** corresponde à medida que o cirurgião deve usar para fazer a incisão no septo nasal. Para isso, deve apoiar a régua estéril na parte mais posterior do septo nasal, apoiado no rostro do esfenóide (Fig. D). A medida em milímetros da Parte Septal deve corresponder a extensão anterior do retalho, ou seja, a distância entre a parte mais posterior do septo nasal e a incisão anterior do retalho. Com auxílio da régua estéril, os limites anteriores do retalho são marcados com o cautério monopolar (Fig. E), delimitando onde será feita a incisão anterior (Fig. F).

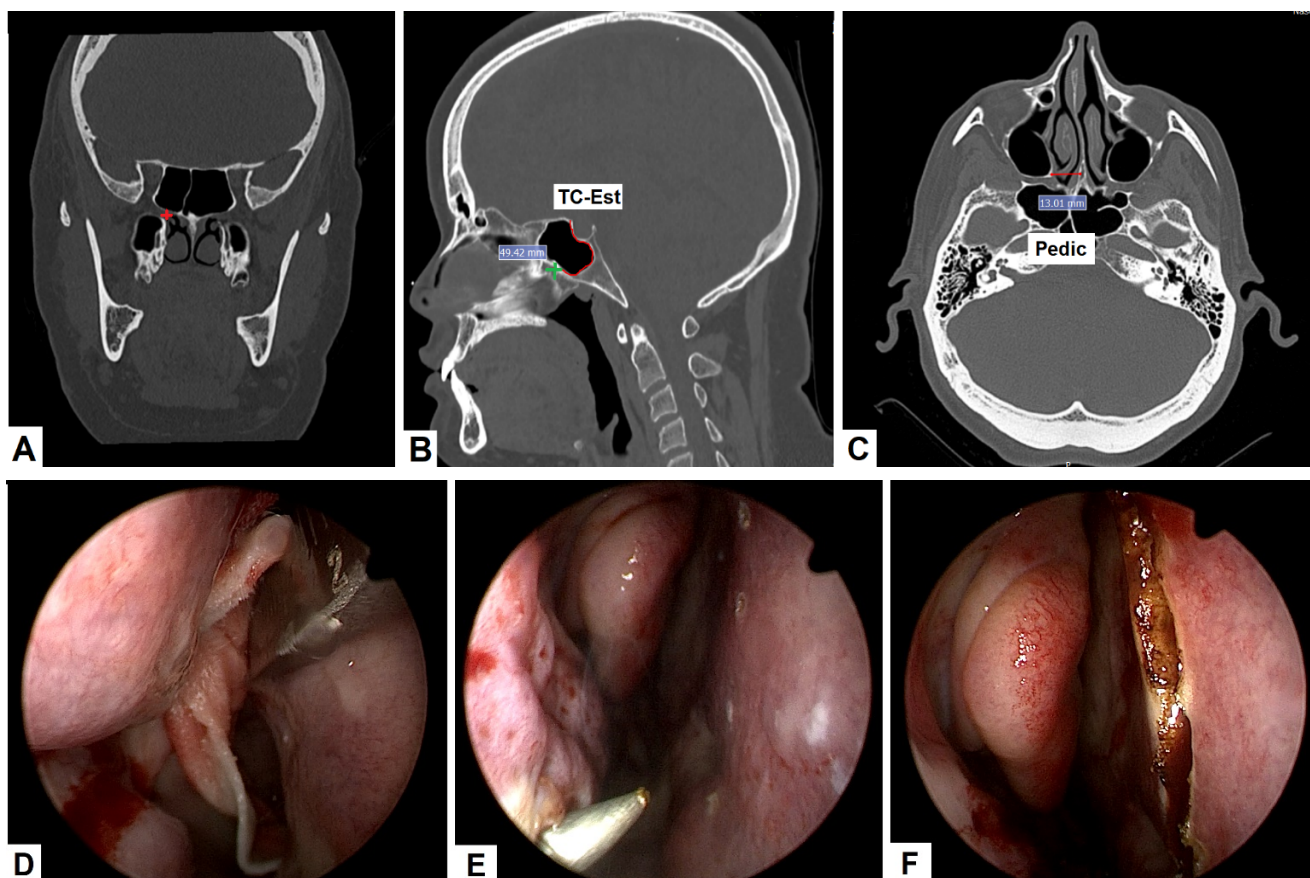


Figura 10. Versão final do protocolo.

5. DISCUSSÃO

5.1. Estudo Preliminar

Esse estudo inicialmente avaliou a tomografia como método para estimar o comprimento do retalho nasoseptal para uma reconstrução selar, após ressecção endoscópica de adenoma hipofisário. Nossa amostra de 20 pacientes teve um elevado índice de fístula líquórica intraoperatória. Isso pode ser explicado porque só foram incluídos casos em que o retalho foi confeccionado no início da cirurgia. Normalmente, os casos em que se faz o retalho no início da cirurgia são os que se espera uma alta probabilidade de fístula no intraoperatório. Desses casos, dois apresentaram débito de líquido no pós operatório, mas em nenhum dos casos houve insuficiência do retalho, e sim deslocamento deste da sua posição.

Quando comparado a estimativa tomográfica (TC-Est) com o comprimento do retalho considerado ideal (Flap Ideal), houve uma correlação muito forte entre essas duas variáveis, com significância estatística. A Est-TC foi maior que o Flap-Ideal em todos os casos, de modo que a TC superestimou o comprimento do retalho em média 4,71mm.

A principal preocupação em se utilizar a TC para definir o tamanho do retalho a ser feito futuramente na cirurgia é um cenário em que o retalho seja insuficiente, isto é, que este não consiga cobrir todo o defeito da base do crânio. Neste contexto, a forma de medir proposta pelo estudo preliminar demonstrou segurança ao passo que em nenhum dos casos a TC-Est foi menor que o Flap Ideal. Em uma eventual aplicação clínica, em que o comprimento do retalho fosse determinado pela TC, em nenhum dos casos o este seria insuficiente. Entretanto, ao se analisar os 20 casos individualmente (Figura 9), apesar da forte correlação estatística entre as variáveis (TC-Est e Flap Ideal), observa-se uma variação na sua Diferença (TC-Est menos Flap Ideal). Em alguns casos a estimativa pela tomografia se aproxima milimetricamente do que foi considerado como retalho ideal, o que hipoteticamente levaria a um retalho justo. Por outro lado, em alguns casos a TC superestimou muito o tamanho do retalho, o que levaria a confecção de um retalho excessivo.

Essa superestimação pela tomografia pode ser explicada por alguns fatores. Como a parte septal do retalho no momento da cirurgia é medida com uma régua rígida, pequenas ondulações na mucosa podem não ser consideradas, como

sugerido por Peris-Celda (21). De forma semelhante, desvios septais no sentido antero-posterior do septo nasal também podem contribuir para a superestimação da parte septal do retalho, como ilustrado na Figura 11.

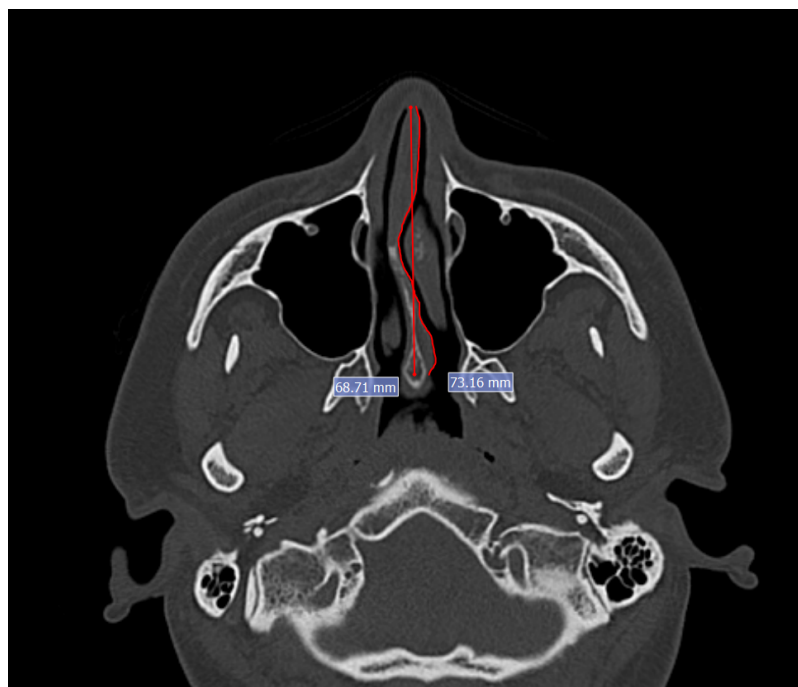


Figura 11. Desvio do septo nasal no sentido antero-posterior. Em vermelho, comparação de duas formas de medir o septo nasal, uma em linha reta e outra contornando suas curvas.

Outro ponto relevante é que, na TC pré-operatória, sempre se estima o maior defeito possível para o acesso em questão, que não necessariamente será realizado na cirurgia. Diversas modificações na anatomia serão feitas durante o ato cirúrgico, que podem não serem previstas no pré-operatório. Por exemplo, a quantidade variável de osso da sela túrcica removido também pode explicar essas variações. Essa modificação na anatomia muda a posição que o retalho ficará apoiado, diferindo da posição estimada pela tomografia. A remoção do osso da sela, principalmente nos casos em que o tumor se expande para dentro do seio esfenoidal, encurta a distância que o retalho necessita para chegar ao tubérculo selar (Figura 12), sendo mais um fator de superestimação. A Figura 12 ilustra o caso com a maior Diferença (TC-Est – Flap Ideal) nesse estudo. Por outro lado, casos em que a sela é pequena e pouco se expande para o interior do seio, a remoção do osso pode praticamente não alterar a posição prevista que o retalho ficaria. A Figura 13 ilustra o caso com a menor Diferença (TC-Est – Flap Ideal) nesse estudo. Uma outra situação

peculiar é quando o recesso clival é comprido no sentido anteroposterior, mas estreito no sentido crânio-caudal. Nesses casos, a espessura do retalho pode não permitir que fique em contato com o osso da forma prevista pela tomografia.

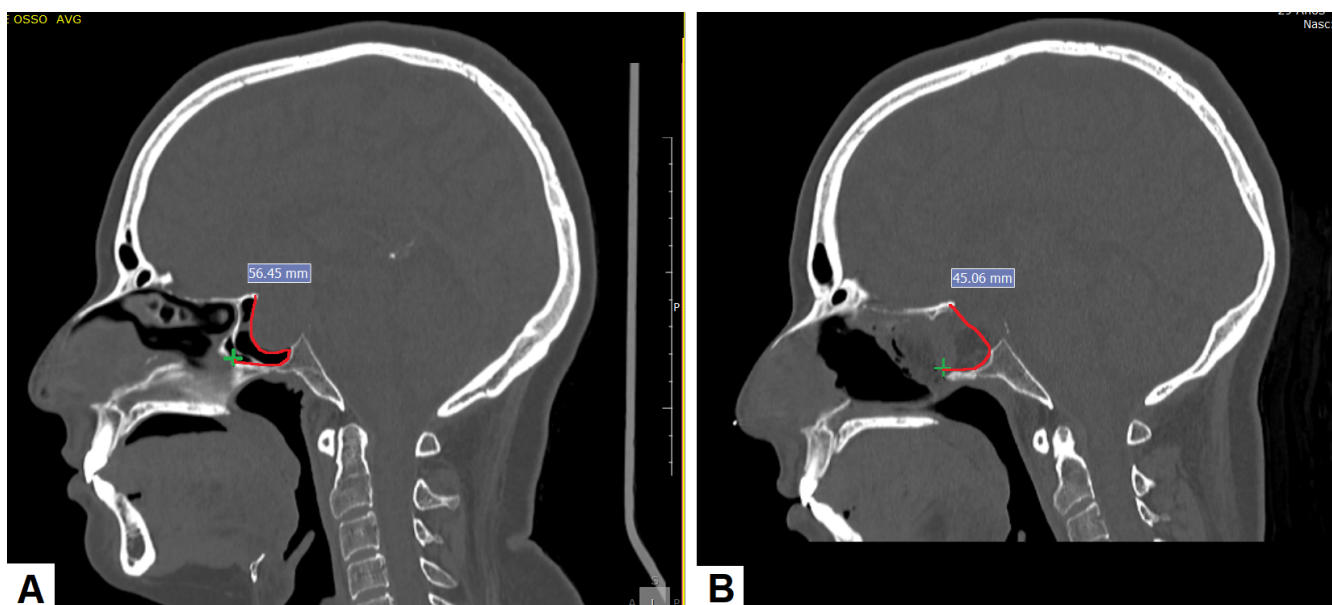


Figura 12. Cruz verde representa a projeção do forame esfenopalatino. A: Imagem pre-operatória mostrando Est-TC, ou seja, a estimativa do tamanho que o retalho necessitaria ter para cobrir o defeito de uma abordagem selar. B: Imagem pós operatória, mostrando a possível posição do retalho. Observa-se que a remoção do osso da sela encurta a distância necessária para o retalho chegar ao tubérculo selar.

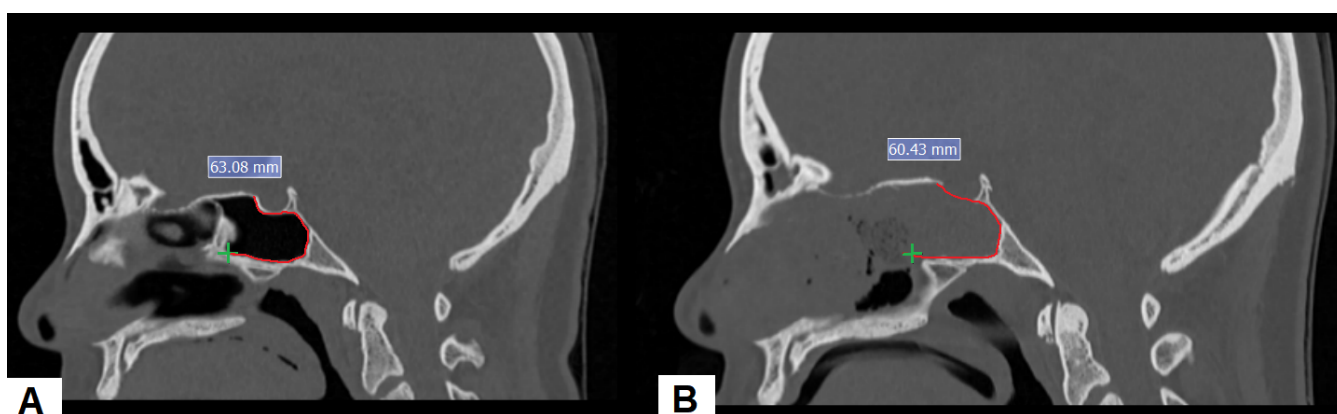


Figura 13. Cruz verde representa a projeção do forame esfenopalatino. A: Imagem pre-operatória mostrando Est-TC, ou seja, a estimativa do tamanho que o retalho necessitaria ter para cobrir o defeito de uma abordagem selar. B: Imagem pós operatória, mostrando a possível posição do retalho.

Alguns estudos radiológicos prévios discutem a hipótese que o RNS possa ter algum grau de retração tecidual após ser confeccionado. Pinheiro-Neto et al (5) consideraram a retração como uma possibilidade, já Dam et al (15) cita que em sua experiência clínica não é algo relevante. Não há comprovação ou alguma medida objetiva de retração na literatura. De qualquer forma, os possíveis fatores de superestimação mencionados parecem se sobrepor a eventual retração nos casos estudados.

Os estudos radiológicos e radioanatômicos prévios levam em consideração as dimensões do retalho e dos possíveis defeitos da base do crânio para estudar a suficiência ou não nos diferentes tipos de reconstrução. Este estudo foi o primeiro a testar tais estimativas em cirurgias. Nossos resultados evidenciaram algumas fragilidades da tomografia para esse fim. Apesar da TC refletir perfeitamente a anatomia, o ato cirúrgico irá modificá-la e alguns fatores não são passíveis de serem previstos no pré-operatório. A reconstrução da base do crânio conta com a acomodação de tecidos moles em uma anatomia modificada, algo difícil de se avaliar pela TC. Finalmente, mesmo com ferramentas que permitam a localização de estruturas tridimensionalmente, as medidas feitas pela TC são sempre em um plano bidimensional, não refletindo o ato cirúrgico, tridimensional.

5.2. Protocolo

Tendo em vista tais resultados, a forma de medir proposta pelo estudo preliminar em uma aplicação clínica seria mais relevante para avaliar a suficiência de um retalho. Isto é, tem utilidade em dizer se um retalho pode ou não ser suficiente para cobrir um determinado defeito, porém não pode prever com precisão se este ficaria justo ou excessivo, uma vez que a TC superestimou o retalho de maneira variável entre os casos estudados.

Desta forma, o protocolo (Figura 10) foi elaborado e adaptado para avaliar a suficiência do retalho nasoseptal. Portanto, este instrumento tem o objetivo de calcular, a partir da TC pré-operatória, qual o tamanho mínimo o RNS deveria ter para cobrir um defeito selar com segurança, considerando as peculiaridades anatômicas de cada paciente. Ele leva em consideração que o retalho ficara totalmente coaptado ao osso adjacente ao defeito, se acomodando no assoalho do seio esfenóide, recesso

clival e sela túrcica. Seu comprimento é a medida da distância do forame esfenopalatino até o tubérculo selar.

Sua execução é rápida e necessita um software de leitura de exames de imagem que permita reconstrução em 3D (``MPR``) e que seja certificado e regulamentado pelas autoridades sanitárias ou órgão similar no país de execução (exemplo: ANVISA, Brasil; FDA, Estados Unidos). Envolve a localização de uma estrutura anatômica (Forame Esfenopalatino, Passo 1), a realização de duas medidas (TC-Est, Passo 2 e Pedic, Passo 3) e fornecerá uma medida a ser utilizada pelo cirurgião (Parte Septal do Retalho, Passo 4). O primeiro passo envolve inicialmente localizar o Forame Esfenopalatino e marcá-lo com ferramenta de software que permita localizar sua projeção nos 3 planos. Após, duas medidas são feitas, TC-Est e Pedic, da mesma forma realizada no estudo preliminar.

Após realizar as duas medidas, procede-se ao cálculo do tamanho da Parte Septal do Retalho (Passo 4). Isso corresponde ao que será medido no intraoperatório. O RNS tem dois componentes em seu comprimento, o pedículo, uma estrutura curva de difícil medição intraoperatória, e a parte septal do retalho, que pode ser facilmente medida no intraoperatório. A informação final do protocolo é a medida de o quanto a parte septal do retalho necessita ter. O cirurgião deve apoiar a régua estéril na parte posterior do septo nasal e fazer a incisão anterior de acordo com esta medida.

Esse cálculo foi elaborado de acordo com o raciocínio a seguir. A medida TC-Est corresponde a estimativa do comprimento necessário do retalho para uma reconstrução selar. O comprimento total do retalho envolve seu pedículo (Pedic) e sua Parte Septal (informação final do protocolo). Logo, para estimar um retalho justo, sem margens, temos que $TC-Est = Pedic + Parte\ Septal$. Logo, $Parte\ Septal = TC-Est - Pedic$. Incluímos à essa formula uma margem de 5mm. Portanto, $Parte\ Septal = TC-Est - Pedic + 5mm$.

É importante ressaltar que, para a aplicação clínica da proposta de medidas avaliada pelo estudo preliminar, seria mandatário adicionar uma margem de segurança no comprimento do retalho, por três motivos principais. Primeiramente pelo fato de que, em alguns casos, a estimativa da tomografia foi muito próxima ao retalho considerado ideal, com poucos milímetros de diferença. Isso levaria a confecção de um retalho justo, sem margem para erros ou variações. Algumas situações como erros na medição ou na confecção do retalho, perda de tecido pelo uso do cautério, laceração do retalho e outros fatores poderiam levar a insuficiência do retalho.

Segundo, pela possibilidade de retração tecidual do RNS no processo de cicatrização, algo provável, mas sem dados objetivos na literatura. Finalmente, para que o retalho se integralize é fundamental que suas bordas fiquem em contato com o osso ao redor do defeito, portanto necessariamente deve ser maior que o defeito. Por essas razões, foi adicionada uma margem de 5mm, de forma arbitrária e baseada na experiência clínica da equipe, uma vez que não há dados na literatura que possam embasar essa métrica.

O presente estudo elaborou uma proposta inicial de um protocolo, que ainda necessita ser testado e validado clinicamente.

5.3. Limitações do estudo

Elaboramos uma proposta de protocolo a partir de um estudo clínico preliminar. Visto a grande variabilidade da pneumatização do seio esfenóide, nossa amostra de 20 participantes pode não ter englobado todas as variações anatômicas.

Tendo em vista que a principal preocupação na confecção do retalho seria sua insuficiência, esse instrumento tem a utilidade de calcular o tamanho mínimo que o RNS deve ter para ser usado com segurança. Entretanto, existe a possibilidade de superestimar-lo, o que em alguns casos pode levar a retalhos maiores que o necessário, não tendo os possíveis benefícios da confecção de um retalho menor.

Outra fragilidade é que este estudo avalia o retalho posicionado em uma situação específica, pelo recesso clival, que é a mais comumente empregada. Entretanto, na prática clínica, esse tecido pode ser posicionado conforme a conveniência, de forma oblíqua ou pela parede lateral do esfenóide, por exemplo.

5.4. Perspectivas para o futuro

Esse estudo foi o primeiro a testar clinicamente a tomografia como forma de estimar as dimensões do retalho nasoseptal para uma reconstrução da base do crânio, algo que foi extensivamente estudado radiologicamente, mas até então não aplicado à cirurgia. Evidenciamos as fragilidades da tomografia para este fim, o que deve ser utilizado como conhecimento para futuros estudos radioanatômicos e

clínicos. Esses resultados também incentivam a pesquisa de novas ferramentas alternativas para esse fim, como a criação de softwares que permitam reconstrução tridimensional, simuladores cirúrgicos e impressão de modelos 3D para estudo do caso, como o recentemente proposto por Kayastha et al (14).

Nosso protocolo avalia de forma rápida o tamanho mínimo que um retalho nasoseptal deve ser confeccionado com segurança para uma reconstrução selar. Apesar de ser uma proposta inicial e haver necessidade de ser testado clinicamente em uma amostra adequada de pacientes, pode se tornar uma ferramenta simples na rotina dos cirurgiões. Também pode servir de base para protocolos para outros tipos de reconstrução da base anterior do crânio.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo, a tomografia computadorizada superestimou o comprimento do retalho nasoseptal necessário para a reconstrução de acesso selar.

Propomos um protocolo para calcular o tamanho mínimo que um retalho nasoseptal deve ter para que seja feita uma reconstrução selar com segurança. Esse instrumento avalia principalmente a suficiência do retalho e pode superestima-lo em alguns casos, necessitando ser testado clinicamente em uma amostra maior de pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. Cavallo LM, Somma T, Solari D, Iannuzzo G, Frio F, Baiano C, Cappabianca P. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery: History and Evolution. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:686-694. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.048. PMID: 31266131.

2. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, Mintz A. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1882-6. doi: 10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4. PMID: 17003708.

3. Gutierrez WR, Bennion DM, Walsh JE, Owen SR. Vascular pedicled flaps for skull base defect reconstruction. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Oct 15;5(6):1029-1038. doi: 10.1002/lio2.471. PMID: 33364390; PMCID: PMC7752068.

4. Pinheiro-Neto CD, Ramos HF, Peris-Celda M, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Sennes LU. Study of the nasoseptal flap for endoscopic anterior cranial base reconstruction. *Laryngoscope.* 2011 Dec;121(12):2514-20. doi: 10.1002/lary.22353. PMID: 22109750.

5. Pinheiro-Neto CD, Prevedello DM, Carrau RL, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Kassam A. Improving the design of the pedicled nasoseptal flap for skull base reconstruction: a radioanatomic study. *Laryngoscope.* 2007 Sep;117(9):1560-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31806db514. PMID: 17597630.

6. Soudry E, Psaltis AJ, Lee KH, Vaezafshar R, Nayak JV, Hwang PH. Complications associated with the pedicled nasoseptal flap for skull base reconstruction. *Laryngoscope.* 2015 Jan;125(1):80-5. doi: 10.1002/lary.24863. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25111727.

7. de Almeida JR, Snyderman CH, Gardner PA, Carrau RL, Vescan AD. Nasal morbidity following endoscopic skull base surgery: a prospective cohort study. *Head*

Neck. 2011 Apr;33(4):547-51. doi: 10.1002/hed.21483. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20824807.

8. Chou CT, Valappil B, Mattos JL, Snyderman CH, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Wang EW. The Effect of Nasoseptal Flap Elevation on Post-Operative Olfaction and Sinonasal Quality of Life: A Prospective Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2021 May;35(3):353-360. doi: 10.1177/1945892420957505. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32921136.

9. Wengier A, Ram Z, Warshavsky A, Margalit N, Fliss DM, Abergel A. Endoscopic skull base reconstruction with the nasoseptal flap: complications and risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Sep;276(9):2491-2498. doi: 10.1007/s00405-019-05531-4. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31342144.

10. Lavigne P, Faden DL, Wang EW, Snyderman CH. Complications of Nasoseptal Flap Reconstruction: A Systematic Review. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018 Oct;79(Suppl 4):S291-S299. doi: 10.1055/s-0038-1668158. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30210981; PMCID: PMC6133677.

11. Caicedo-Granados E, Carrau R, Snyderman CH, Prevedello D, Fernandez-Miranda J, Gardner P, Kassam A. Reverse rotation flap for reconstruction of donor site after vascular pedicled nasoseptal flap in skull base surgery. *Laryngoscope*. 2010 Aug;120(8):1550-2. doi: 10.1002/lary.20975. PMID: 20564666.

12. Rivera-Serrano CM, Snyderman CH, Gardner P, Prevedello D, Wheless S, Kassam AB, Carrau RL, Germanwala A, Zanation A. Nasoseptal "rescue" flap: a novel modification of the nasoseptal flap technique for pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2011 May;121(5):990-3. doi: 10.1002/lary.21419. PMID: 21520113.

13. Barger J, Siow M, Kader M, Phillips K, Fatterpekar G, Kleinberg D, Zagzag D, Sen C, Golfinos JG, Lebowitz R, Placantonakis DG. The posterior nasoseptal flap: A novel technique for closure after endoscopic transsphenoidal resection of pituitary adenomas. *Surg Neurol Int*. 2018 Feb 14;9:32. doi: 10.4103/sni.sni_192_17. PMID: 29527390; PMCID: PMC5838838.

14. Kayastha D, Wiznia D, Manes RP, Omay SB, Khoury T, Rimmer R. 3D printing for virtual surgical planning of nasoseptal flap skull-base reconstruction: A proof-of-concept study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr 7. doi: 10.1002/alr.23165. Epub ahead of print. PMID: 37026426.

15. Ten Dam E, Korsten-Meijer AG, Schepers RH, van der Meer WJ, Gerrits PO, van der Laan BF, Feijen RA. Calculating nasoseptal flap dimensions: a cadaveric study using cone beam computed tomography. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Sep;272(9):2371-9. doi: 10.1007/s00405-014-3353-3. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359192.

16. Jeong CY, Cho JH, Park YJ, Kim SW, Park JS, Abdullah Basurrah M, Kim DH, Kim SW. Differences in the predicted nasoseptal flap length among races: A propensity score matching analysis. *PLoS One*. 2023 Mar 16;18(3):e0283140. doi: 10.1371/journal.pone.0283140. PMID: 36928861; PMCID: PMC10019619.

17. Ramos HF, Pinheiro-Neto CD, Possatti LL. Pneumatization of the Sphenoidal Sinus May Affect Endonasal Cranial Base Reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2022 Nov-Dec 01;33(8):e808-e810. doi: 10.1097/SCS.00000000000008690. Epub 2022 Jun 29. PMID: 36409852.

18. Shah RN, Surowitz JB, Patel MR, Huang BY, Snyderman CH, Carrau RL, Kassam AB, Germanwala AV, Zanation AM. Endoscopic pedicled nasoseptal flap reconstruction for pediatric skull base defects. *Laryngoscope*. 2009 Jun;119(6):1067-75. doi: 10.1002/lary.20216. PMID: 19418531.

19. Park SJ, Kim HJ, Kim DY, Rhee CS, Lee CH, Paek SH, Won TB. Radioanatomic study of the skull base and septum in Asians: implications for using the nasoseptal flap for anterior skull-base reconstruction. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Oct;7(10):999-1005. doi: 10.1002/alr.21993. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28834303.

20. MacArthur FJD, McGarry GW. The radioanatomy of endonasal flap coverage of skull base defects: A tool for preoperative planning. *Laryngoscope*. 2018 Jun;128(6):1287-1293. doi: 10.1002/lary.26925. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990662.
21. Peris-Celda M, Pinheiro-Neto CD, Funaki T, Fernandez-Miranda JC, Gardner P, Snyderman C, Rhoton AL. The extended nasoseptal flap for skull base reconstruction of the clival region: an anatomical and radiological study. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013 Dec;74(6):369-85. doi: 10.1055/s-0033-1347368. Epub 2013 Jun 17. PMID: 24436940; PMCID: PMC3836807.