

## A avaliação diagnóstica do sangramento uterino pós-menopausa

### Diagnostic evaluation of postmenopausal uterine bleeding

DOI:10.34119/bjhrv5n1-023

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 11/01/2022

#### **Lineker Souza do Amaral**

Acadêmico do Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Marechal Deodoro 1104, apto 5. Areal. Porto Velho RO. CEP: 76804366

E-mail: Linnekerferracine@gmail.com

#### **Karinne Nancy Sena Rocha**

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)

Endereço: Rua Catorritas 185, apto 401, Vila Cloris. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil

CEP: 31744125

E-mail: ka\_s.rocha@hotmail.com

#### **Luciane Mari Brito Cavalcante**

Acadêmica do Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Tucunaré 4501 casa 6. Condomínio São Paulo. Bairro Lagoa. Porto Velho RO.

CEP: 768122000

E-mail: Imarivacalcante@gmail.com

#### **Renata França Ferreira**

Acadêmica de Medicina

Endereço: Avenida Prefeito Chiquilito Erse 1554. Agenor de Carvalho. Porto Velho RO.

CEP: 76820364

E-mail: drarenatafranca@hotmail.com

#### **Mariana Reis Barreto**

Médica formada pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Tucunaré 4501 casa 6. Condomínio São Paulo. Bairro Lagoa. Porto Velho RO.

CEP: 768122000

E-mail: Maribarroto.89@hotmail.com

#### **Carlos Herique Rodrigues de Paulo**

Acadêmico do Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Marechal Deodoro 1133 apto 127. Areal. Porto Velho RO. CEP: 76804366

E-mail: carloshrp3@gmail.com

#### **Flávia Alessandra Pereira Neves**

Acadêmica do Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Prudente de Moraes, 1521. Areal. Porto Velho PO. CEP: 76805843

E-mail: fapnevestotal@gmail.com

**Luma Leonardo Luciano de Lucena**

Acadêmico do Centro Universitário São Lucas (UNISL)

Endereço: Rua Prudente de Moraes, 1521. Areal. Porto Velho PO. CEP: 76805843

**RESUMO**

O sangramento pós-menopausa refere-se a qualquer sangramento uterino em uma mulher na menopausa (exceto o sangramento cíclico esperado que ocorre em mulheres em terapia hormonal pós-menopausa cíclica). É responsável por aproximadamente 5% das consultas de ginecologia em consultório. O sangramento pós-menopausa refere-se a qualquer sangramento uterino em uma mulher na menopausa. A atrofia endometrial e pólipos endometriais são as causas mais comuns de sangramento pós-menopausa, o carcinoma endometrial é a causa em aproximadamente 9% dos pacientes em geral. O objetivo principal na avaliação diagnóstica de mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino é excluir a malignidade. O sangramento uterino em mulheres na pós-menopausa geralmente é leve e autolimitado, a exclusão do câncer é o objetivo principal, portanto, o tratamento geralmente é desnecessário uma vez que o câncer foi excluído.

**Palavras-chave:** Pós-menopausa, Sangramento, Mulheres.**ABSTRACT**

Postmenopausal bleeding refers to any uterine bleeding in a menopausal woman (except the expected cyclical bleeding that occurs in women on cyclical postmenopausal hormone therapy). It accounts for approximately 5% of in-office gynecology consultations. Postmenopausal bleeding refers to any uterine bleeding in a menopausal woman. Endometrial atrophy and endometrial polyps are the most common causes of postmenopausal bleeding, endometrial carcinoma is the cause in approximately 9% of patients overall. The primary objective in the diagnostic evaluation of postmenopausal women with uterine bleeding is to exclude malignancy. Uterine bleeding in postmenopausal women is usually mild and self-limiting, cancer exclusion is the primary goal, therefore treatment is often unnecessary once cancer has been excluded.

**Keywords:** Postmenopause, Bleeding, Women.**1 INTRODUÇÃO**

O sangramento pós-menopausa refere-se a qualquer sangramento uterino em uma mulher na menopausa (exceto o sangramento cíclico esperado que ocorre em mulheres em terapia hormonal pós-menopausa cíclica). É responsável por aproximadamente 5% das consultas de ginecologia em consultório<sup>1</sup>.

O sangramento vaginal ocorre em aproximadamente 4 a 11% das mulheres na pós-menopausa<sup>2</sup>. A incidência de sangramento parece estar correlacionada com o tempo desde a menopausa, com a probabilidade de o sangramento diminuir com o tempo<sup>1,2</sup>. Como exemplo em um estudo que pediu a 271 mulheres na pós-menopausa para completar um registro diário, a incidência estimada de sangramento caiu de 409/1000 pessoas-ano imediatamente após os

primeiros 12 meses de amenorreia após a menopausa para 42/1000 pessoas-ano mais de três anos após a menopausa<sup>2</sup>.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a avaliação de mulheres na pós-menopausa com sangramento vaginal, além de abordar sobre os principais tópicos dessa manifestação clínica em mulheres pós-menopausa.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Postmenopause; Bleeding; Women. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 21 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1996 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as atualizações científicas sobre a avaliação de mulheres na pós-menopausa com sangramento vaginal, além de abordar sobre os principais tópicos dessa manifestação clínica em mulheres pós-menopausa.

## 3 DESENVOLVIMENTO

O sangramento anormal observado na área genital é geralmente atribuído a uma origem intrauterina, mas pode realmente surgir do colo do útero, vagina, vulva ou trompas de falópio ou estar relacionado à patologia ovariana. A origem do sangramento também pode envolver locais não ginecológicos, como uretra, bexiga, ânus, reto, intestino ou períneo<sup>1,2</sup>. A estenose cervical pode inibir a saída de sangue da cavidade uterina e pode ocorrer hematometra. O diagnóstico diferencial de sangramento em mulheres na pós-menopausa é menos amplo do que o de sangramento anormal em mulheres na pré-menopausa, uma vez que as várias causas da anovulação não são relevantes<sup>2</sup>.

O hipoestrogenismo causa atrofia do endométrio e da vagina. No útero, as superfícies endometriais atróficas colapsadas contêm pouco ou nenhum líquido para prevenir o atrito intracavitário<sup>3</sup>, isso resulta em microerosões do epitélio superficial e uma subsequente reação inflamatória crônica (endometrite crônica), que é propensa a sangramento leve ou manchas. Os achados vaginais clássicos de atrofia incluem um epitélio vaginal seco e pálido que é liso e brilhante, com perda da maioria das rugas. Se houver inflamação, os achados adicionais podem incluir eritema irregular, petéquias, vasos sanguíneos visíveis através do epitélio diluído, friabilidade, sangramento e secreção<sup>3</sup>.

O câncer de trompa de Falópio ou de ovário pode causar sangramento uterino na pós-menopausa, os cânceres cervicais e vaginais geralmente se manifestam com sangramento vaginal. Os cânceres vulvares não estão associados a sangramento até que estejam avançados. O coriocarcinoma é uma causa rara de sangramento uterino em mulheres na menopausa<sup>4</sup>.

Os pólipos são crescimentos endometriais benignos de etiologia desconhecida que são uma causa comum de sangramento uterino na perimenopausa e na pós-menopausa precoce. O crescimento dos pólipos pode ser estimulado pela terapia com estrogênio ou tamoxifeno. Muitas mulheres na pós-menopausa que fazem terapia com estrogênio desenvolvem sangramento vaginal, a frequência depende do regime usado<sup>2,4</sup>.

A hiperplasia endometrial pode se manifestar clinicamente como sangramento uterino, como as mulheres na pós-menopausa devem ter deficiência de estrogênio, a hiperplasia endometrial neste momento é anormal e requer uma explicação. A produção de estrogênio endógeno de tumores ovarianos ou adrenais ou terapia de estrogênio exógeno são as causas possíveis. As mulheres obesas também apresentam altos níveis de estrogênio endógeno devido à conversão da androstenediona em estrona e à aromatização dos andrógenos em estradiol, ambos ocorrendo no tecido adiposo periférico<sup>3,4</sup>.

Os leiomiomas uterinos (miomas) são os tumores pélvicos mais comuns em mulheres. A prevalência em mulheres na pós-menopausa é um décimo daquela em mulheres na pré-menopausa, portanto, elas são uma causa potencial, mas incomum, de sangramento uterino em mulheres na menopausa<sup>5</sup>. O diagnóstico de sarcoma uterino deve ser considerado em mulheres na pós-menopausa com presumíveis leiomiomas uterinos que produzem sintomas, a incidência de sarcoma é maior nesse grupo, mas ainda é pequena.

A adenomiose é um achado histológico benigno do útero no qual as glândulas endometriais estão se infiltrando na parede miometrial, pode causar dor e menorragia durante os anos reprodutivos. O diagnóstico pode ser suspeitado por ultrassom ou ressonância magnética, mas só pode ser confirmado por exame patológico após histerectomia<sup>6</sup>. A adenomiose sintomática não ocorre após a menopausa na ausência de terapia hormonal pós-menopausa.

A inflamação de órgãos vizinhos, como a diverticulite, pode ocasionalmente causar uma inflamação correspondente no trato genital superior feminino. Um divertículo sigmóide rompido pode fistulizar no útero e se apresentar como sangramento uterino, secreção e endometrite. As doenças da uretra (por exemplo, uretrite), bexiga (por exemplo, câncer ou infecção do trato urinário) e intestino (por exemplo, doença inflamatória intestinal ou hemorroidas) podem causar sangramento que é confundido com sangramento do trato genital. Esses distúrbios devem ser considerados e avaliados em pacientes com sangramento nos quais não há etiologia do trato genital óbvia. Uma radiografia da pelve para descartar fratura deve ser considerada quando houver sangramento genital após o trauma, especialmente em uma mulher na pós-menopausa com osteoporose<sup>4,5,6</sup>.

O sangramento vaginal pode ser um efeito tardio da radioterapia<sup>7</sup>. A endarterite obliterativa e o estreitamento vascular do envelhecimento e a arteriosclerose levam à desvascularização dos tecidos irradiados. A necrose do tecido causa perfuração das vísceras, descamação do tecido e sangramento. A cistite hemorrágica e a proctite podem causar perda significativa de sangue. A necrose da abóbada vaginal pode causar sangramento descontrolado e dor. O uso de anticoagulantes pode causar sangramento uterino<sup>7</sup>.

Alguns suplementos fitoterápicos e dietéticos, como soja e outros fitoestrógenos em grandes doses podem estar associados à estimulação do revestimento endometrial<sup>8</sup>. A endometrite é uma causa incomum de sangramento pós-menopausa. No mundo em desenvolvimento, entretanto, a tuberculose endometrial pode se apresentar como sangramento pós-menopausa<sup>9</sup>.

O objetivo principal na avaliação diagnóstica de mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino é excluir a malignidade, uma vez que a idade é um fator de risco significativo para esse distúrbio. A discussão a seguir se aplica apenas a mulheres que **não** estão fazendo terapia hormonal na pós-menopausa<sup>7,9</sup>. As informações importantes na história e no exame físico incluem saber quando o sangramento começou, se houve fatores precipitantes, como trauma, qual é a natureza do sangramento (padrão temporal, duração, pós-coito, quantidade), se há algum sintoma associado, como dor, febre ou alterações na bexiga ou nas funções intestinais, qual é o histórico médico e algum medicamento está sendo tomado (por exemplo, hormônios, anticoagulantes), se estão sendo tomados suplementos de ervas ou dietéticos que contenham soja e se existe história familiar de câncer de mama, cólon e endométrio<sup>9</sup>. As respostas a essas perguntas podem ajudar a direcionar o clínico para uma das principais categorias de sangramento anormal, tais como neoplasia, atrofia, medicamento e corpo estranho<sup>9</sup>.

A obesidade, a diabetes mellitus e o uso de tamoxifeno são fatores de risco para câncer endometrial, secura vaginal e dor com dispareunia e sangramento após a relação sexual sugerem atrofia, e um corpo estranho pode ser a fonte de sangramento em uma mulher que usa um pessário. O índice de massa corporal (IMC) da paciente deve ser calculado, uma vez que a obesidade é um fator de risco para câncer de endométrio. O exame físico completo da anatomia externa e interna do trato genital feminino é importante, o foco da avaliação é determinar o local do sangramento, para observar quaisquer lesões suspeitas, lacerações ou corpos estranhos, e para avaliar o tamanho, contorno e sensibilidade do útero. As causas de sangramento do trato genital inferior (vulva, vagina, exocérvice) geralmente podem ser excluídas por um exame físico normal. Além disso, um exame geral deve ser realizado para procurar sinais de doença sistêmica (por exemplo, hepatite, doença renal, esplenomegalia)<sup>8,9</sup>.

Tanto a biópsia endometrial quanto a ultrassonografia transvaginal podem ser usadas como teste inicial para avaliar o endométrio. O exame de ultrassom transvaginal (USTV) é um teste inicial aceitável como alternativa à amostra endometrial em pacientes que não toleram biópsia de consultório, nas quais há suspeita de patologia uterina estrutural (por exemplo, pólipos, leiomioma) ou é necessária avaliação dos anexos<sup>10</sup>. O câncer de endométrio pode ser razoavelmente excluído por ultrassom em mulheres na pós-menopausa com um endométrio fino ( $\leq 4$  mm) e homogêneo. No entanto, devido à maior prevalência de leiomiomas uterinos e carcinomas não endometrióides (tipo II) em mulheres negras em comparação com mulheres brancas, a eficácia diagnóstica da USTV pode ser menor em mulheres negras<sup>11</sup>.

A biópsia endometrial é necessária se o revestimento endometrial é mais espesso do que 4 mm, o endométrio mostra aumento da ecogenicidade difusa ou focal (heterogeneidade), o endométrio não é adequadamente visualizado na ultrassonografia e a mulher tem sangramento persistente, sangramento persistente pode ser um sinal de câncer endometrial mesmo quando a espessura do endométrio é menor que 4 a 5 mm, pois uma faixa endometrial fina ou indistinta não exclui com segurança o câncer endometrial tipo II<sup>12</sup>. Portanto, mulheres com sangramento persistente devem ser avaliadas posteriormente.

A idade média de diagnóstico do câncer cervical é 52,2 anos, a distribuição dos casos é bimodal, com picos em 35 a 39 anos e 60 a 64 anos<sup>13</sup>. Todas as mulheres precisam de rastreamento para câncer cervical como parte da avaliação de sangramento anormal, pois pode ser difícil distinguir entre sangramento endocervical e uterino superior. Qualquer lesão visível precisa ser biopsiada, mesmo se a citologia for normal.

Em mulheres na pós-menopausa, o sangramento uterino é geralmente leve e autolimitado. A exclusão do câncer é o objetivo principal; portanto, o tratamento geralmente é desnecessário uma vez que o câncer (ou histologia pré-maligna) foi excluído. A avaliação diagnóstica adicional é indicada para sangramento recorrente ou persistente. Se uma lesão benigna for descoberta, ela pode ser tratada, conforme apropriado, se os sintomas forem incômodos<sup>12,13</sup>. As lesões malignas são avaliadas e tratadas de acordo com as diretrizes padrão.

#### 4 DISCUSSÃO

Todas as mulheres na pós-menopausa com pacientes com sangramento uterino inesperado devem ser avaliadas para carcinoma endometrial, uma vez que esta doença potencialmente letal será a causa do sangramento em aproximadamente 10% (variação de 1 a 25%, dependendo dos fatores de risco)<sup>14</sup>. No entanto, a causa mais comum de sangramento nessas mulheres é a atrofia da mucosa vaginal ou do endométrio<sup>15</sup>. Nos primeiros anos da menopausa, hiperplasia endometrial, pólipos e miomas submucosos também são etiologias comuns<sup>16</sup>.

Em um estudo com 1.220 mulheres consecutivas com sangramento uterino, todos os cânceres foram diagnosticados em mulheres na pós-menopausa (7%) ou na perimenopausa (1%)<sup>17</sup>. Entre as 454 (37%) mulheres pós-menopáusicas, os diagnósticos finais incluíram: carcinoma (6,6%); hiperplasia atípica (0,2%); hiperplasia sem atipia (2,0%); pólipo (37,7%); mioma (6,2%); proliferativa / secretora (14,5%); hipotrofia / atrofia (30,8%). A etiologia de uma biópsia proliferativa em mulheres na pós-menopausa pode ser a produção de estrogênio pelo tecido adiposo. Se houver suspeita de outra fonte de estrogênio, como um tumor



produtor de estrogênio ou exposição a estrogênios exógenos que requeiram atenção médica, isso deve ser avaliado mais detalhadamente. Por comparação, dois estudos determinaram a prevalência de fundo de patologia endometrial em mulheres pós-menopáusicas assintomáticas avaliando pacientes com câncer de mama ginecologicamente assintomáticos antes da administração de terapia adjuvante. Ambos os estudos relataram que o risco basal de uma anormalidade endometrial neste grupo foi de 17 a 18%<sup>18</sup>. Tal como acontece com as mulheres sintomáticas, as anormalidades mais comuns foram atrofia e pólipos.

Aproximadamente 6 a 19% das mulheres com sangramento vaginal pós-menopausa têm câncer endometrial. A maior meta-análise relacionada a esse assunto encontrou, com base em 92 estudos, um risco de 9% de câncer endometrial em mulheres com sangramento pós-menopausa; em estudos prospectivos, o risco foi de 6%<sup>19</sup>. As análises de subconjunto encontraram um risco de 12% em estudos que excluíram mulheres em uso de terapia hormonal na menopausa. O risco foi de 19% em mulheres com sangramento pós-menopausa e espessura endometrial ultrassonográfica  $\geq 4$  a 5 mm (a definição de endométrio espessado variou entre os estudos)<sup>19</sup>.

O risco de câncer endometrial no contexto de sangramento pós-menopausa aumenta com o aumento da idade após a menopausa. Por exemplo, em um estudo de 142 mulheres com sangramento pós-menopausa, o carcinoma endometrial foi encontrado em 18 (12,7%)<sup>16,17</sup>. A idade >55 anos, história de episódios de sangramento recorrente e volume de sangramento superior a cinco absorventes por dia foram significativamente associados ao câncer de endométrio.

Um modelo que usou apenas a história clínica para prever o risco de câncer endometrial em mulheres pós ou perimenopausa com sangramento uterino anormal descobriu que mulheres nulíparas com mais de 70 anos de idade com diabetes mellitus tinham um risco de 87% de hiperplasia complexa ou câncer endometrial em comparação com 3% em mulheres sem essas características<sup>20</sup>.

Os sarcomas do útero constituem apenas 3 a 5% de todos os tumores uterinos e podem se manifestar com sangramento pós-menopausa. Esses cânceres surgem do estroma do endométrio (sarcomas do estroma endometrial) ou do miométrio. Eles podem ter a aparência e a sensação de leiomiomas benignos<sup>20</sup>. A histologia endometrial pode ser normal; o diagnóstico requer uma histerectomia.

Uma série relata a associação de soja com crescimento de pólipos e leiomioma. Um ensaio randomizado de 376 mulheres na pós-menopausa que receberam soja versus placebo mostrou um aumento significativo na hiperplasia endometrial em um período de cinco anos<sup>21</sup>.



Estudos sugerem a biópsia endometrial como teste diagnóstico inicial para mulheres com sangramento na pós-menopausa devido à sua alta sensibilidade, baixo índice de complicações e baixo custo. Se a causa do sangramento for determinada, o tratamento adicional depende do diagnóstico clínico. No entanto, a biópsia endometrial não é uma técnica sensível para diagnosticar anormalidades estruturais, como pólipos<sup>20,21</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

O sangramento pós-menopausa refere-se a qualquer sangramento uterino em uma mulher na menopausa (exceto o sangramento cíclico esperado que ocorre em mulheres em terapia hormonal pós-menopausa cíclica). A atrofia endometrial e pólipos endometriais são as causas mais comuns de sangramento pós-menopausa. O carcinoma endometrial é a causa em aproximadamente 9% dos pacientes em geral. Para mulheres que não estão fazendo terapia hormonal na menopausa, o risco é de aproximadamente 12%.

O objetivo principal na avaliação diagnóstica de mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino é excluir a malignidade. Tanto a biópsia endometrial quanto a ultrassonografia transvaginal podem ser usadas como teste inicial para avaliar o endométrio. O sangramento uterino em mulheres na pós-menopausa geralmente é leve e autolimitado. A exclusão do câncer é o objetivo principal, portanto, o tratamento geralmente é desnecessário uma vez que o câncer foi excluído e a avaliação diagnóstica adicional é indicada para sangramento recorrente ou persistente.

## REFERÊNCIAS

- [1] Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:736.
- [2] Astrup K, Olivarius Nde F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:203.
- [3] Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45:1.
- [4] Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci* 2014; 21:1067.
- [5] Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. *BJOG* 2014; 121:1564.
- [6] Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 199:151.
- [7] Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:234.
- [8] van Hunsel FP, Kampschöer P. [Postmenopausal bleeding and dietary supplements: a possible causal relationship with hop- and soy-containing preparations]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156:A5095.
- [9] Güngördük K, Ulker V, Sahbaz A, et al. Postmenopausal tuberculosis endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007:27028.
- [10] Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45:445.
- [11] Doll KM, Romano SS, Marsh EE, Robinson WR. Estimated Performance of Transvaginal Ultrasonography for Evaluation of Postmenopausal Bleeding in a Simulated Cohort of Black and White Women in the US. *JAMA Oncol* 2021; 7:1158.
- [12] Chandavarkar U, Kuperman J, Muderspach L, et al. Postmenopausal endometrial cancer: Reevaluating the role of endometrial echo complex. *Gynecol Oncol* 2011; 120:S11.
- [13] Sabadell J, Castellví J, Baró F. Tuberculous endometritis presenting as postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96:203.
- [14] Burbos N, Musonda P, Giarenis I, et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010; 16:5.
- [15] Prendergast EN, Misch E, Chou YA, et al. Insufficient endometrial biopsy results in women with abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2014; 123 Suppl 1:180S.

- [16] Mengistu Z, Engh V, Melby KK, et al. Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:631.
- [17] Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7:17.
- [18] Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *BJOG* 2003; 110:1099.
- [19] Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1210.
- [20] Munro MG, Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J* 2014; 18:55.
- [21] Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.