

Atualizado em 08/2019

Climatério

Abordagem da mulher na peri e pós-menopausa

Climatério é o período de vida da mulher que tem como características principais a redução/esgotamento da capacidade reprodutiva e a diminuição da produção de estrogênio pelos ovários. É uma fase biológica que tem início por volta dos 40 anos e se estende até aproximadamente os 65 anos de idade, sendo caracterizado por profundas mudanças psicossociais, de ordem afetiva, sexual, familiar, ocupacional, que podem reduzir a qualidade de vida da mulher.

O principal marco do climatério é a menopausa, definida como a última menstruação da mulher e sua confirmação é feita de forma retroativa, após 12 meses consecutivos de amenorreia, ocorrendo geralmente entre os 48 e 50 anos de idade.

Sintomas variados podem ocorrer neste período, mas o que mais frequentemente leva à busca dos Serviços de Saúde é a presença de fogachos ou ondas de calor que é o marcador do hipoestrogenismo. O fogacho é uma sensação de calor, geralmente na parte superior do corpo, tronco e cabeça, acompanhado frequentemente de sudorese e muitas vezes por palpitação e sensação de mal-estar. Quando ocorre durante a noite, compromete a qualidade do sono, o que leva à sensação de cansaço permanente. Outras queixas também importantes são a secura vaginal e dor na penetração vaginal, mudanças psicológicas, alterações do humor, sexuais, poliartralgias e disfunções urinárias. Somente 25% das mulheres não apresentam sintomas climatéricos.

.A irregularidade menstrual é o sinal mais precoce do período climatérico e ocorre nos seus primeiros anos, apresentando características variáveis. Reflete a alteração na capacidade ovulatória e as mudanças hormonais deste período inicial, podendo ser relatados, ciclos mais curtos ou mais longos, aumento ou diminuição do fluxo menstrual, hemorragias ou ausência de menstruação.

Atenção global deve ser dada na avaliação da mulher climatérica, visto que existe um aumento na frequência dos distúrbios metabólicos, das dislipidemias, do diabetes melito, das doenças cardiovasculares, da osteoporose e na incidência de cânceres, destacando-se o de mama e colón-retal.

A abordagem da mulher no Climatério deve ser holista, humanizada e personalizada, considerando as particularidades do seu quadro clínico e a sua condição emocional.

Diagnóstico:

É eminentemente clínico, sendo o fogacho, sintoma característico deste período, uma vez que só ocorre em mulher que apresentou nível adequado de estrogênio e o deixou de ter. A presença de outros sintomas e sinais frequentes neste período facilita o diagnóstico.

No exame clínico pode-se observar mudança da distribuição da gordura corporal com incremento da deposição de gordura no abdômen e eventualmente aumento do peso em relação ao seu padrão habitual, diminuição da altura, pele seca, vagina e colo do útero com coloração rosa pálido e com características hipotróficas, diminuição dos pelos sexuais, hipotrofia vulvar.

Em caso de dúvida, principalmente quando não se tem ainda instalada a menopausa, pode-se dosar o hormônio folículo estimulante (FSH). O FSH deve ser dosado no início do ciclo menstrual, por volta do quinto dia do ciclo, quando a mulher ainda está menstruando ou em qualquer momento se em amenorreia. Concentração acima de 15 UI/ml deste hormônio nesta fase inicial do ciclo menstrual sugere climatério e acima de 40 UI/ml confirma o diagnóstico.

Avaliação mínima laboratorial e de exames de imagem

- Colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, para rastreamento das dislipidemias e diabetes melito.
- Colpocitologia oncológica até os 64 anos: anual por dois anos consecutivos, e após este período de normalidade, coleta a cada três anos, para rastreamento do câncer de colo do útero;
- Mamografia Bilateral: dos 50 aos 69 anos, a cada dois anos para rastreamento do câncer de mama;
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes: nas mulheres com risco para câncer de cólon e reto;
- Densitometria óssea: respeitar as indicações abaixo:
 - mulheres acima de 65 anos, independente do risco para fratura;
 - deficiência estrogênica com menos de 45 anos;

- peri e pós-menopausa (1 fator de risco maior ou 2 fatores de risco menores) (vide anexo 1);
- amenorreia em paciente em idade reprodutiva > 1 ano;
- IMC < 19 Kg/m²;
- antecedentes de fratura por trauma mínimo ou baixo impacto;
- evidências radiográficas de fratura vertebral / osteopenia;
- perda de estatura (- 2,5 cm) / hiperцифose torácica

Tratamento para controle dos fogachos

Pode-se amenizar este sintoma através da reposição do estrogênio, uso de antidepressivos ou fitohormônios.

Terapia Hormonal do Climatério(TH)

A TH é o mais efetivo para controle deste sintoma dentre as possibilidades de tratamento. Traz benefícios adicionais como a melhora do trofismo vaginal e periuretral, da secura vaginal e dispareunia, e prevenção da osteoporose, dentre outros.

Antes de se iniciar a TH deve-se avaliar se não estão presentes condições que são **contraindicações absolutas** ao uso da TH: câncer de mama, câncer do endométrio, doença hepática, doença coronariana, lúpus eritematoso sistêmico(LES) com alto risco para tromboembolismo, sangramento vaginal não esclarecido, história de tromboembolismo agudo e recorrente, porfiria, meningioma (para progestagênios).

Princípios atuais norteadores da reposição hormonal:

1. Deveremos tratar as mulheres com sintomatologia climatérica e/ou mulheres com risco para osteoporose;
2. Iniciar sempre o mais precocemente possível em relação à instalação da menopausa;
3. Manter pelo tempo necessário para controle dos sintomas;
4. Prescrever as doses mínimas e suficientes para atingir os objetivos do tratamento;

5. Em mulheres com útero, associar progestagênios para prevenir as hiperplasias e cânceres endometriais;
6. A dose do progestagênio deve ser suficiente para contrapor o efeito proliferativo do estrogênio sobre o endométrio, mantendo os seus benefícios;
7. Manter o acompanhamento com monitoramento dos efeitos da TH, considerando os objetivos do tratamento e riscos;
8. Contraindicações ao uso de estrogênios: tromboembolismo venoso, doença arterial prévia, hepatopatia, câncer de mama, câncer de endométrio, melanoma;
9. Contraindicações ao uso de progestagênios: câncer de mama, sangramento uterino de origem desconhecida, meningioma.
10. Tratamento tópico vaginal poderá ser prescrito para melhorar a atrofia vaginal em mulheres que não desejam utilizar TH por via sistêmica. Nestes casos podem-se prescrever cremes de estriol ou creme de estrogênios equinos conjugados duas a três vezes por semana. Frente a contraindicações ao uso de estrogênios, poderá ser utilizado creme ou óvulos de promestrieno na mesma frequência.

Como escolher o progestagênio

A associação do progestagênio ao estrogênio tem por objetivo único, a proteção contra efeitos hiperplásicos do estrogênio sobre o endométrio. Os progestagênios podem exercer diferentes efeitos metabólicos, a depender da capacidade de ligação aos receptores esteroides — receptores de progesterona (RP), de estrogênios (RE), de androgênios(RA), de glicocorticoides(RG) e de mineralocorticoides(RM) (tabela 1). Os efeitos dos progestagênios resultantes destas ligações, as características individuais de cada mulher e os objetivos do tratamento são norteadores da opção. A associação de progestagênios aos estrogênios deve preservar os efeitos benéficos dos estrogênios, devendo-se utilizar doses adequadas que possam evitar a proliferação

endometrial e que minimizem os efeitos colaterais. A utilização de progestagênios em doses menores se utilizados de forma contínua (diariamente) ou em doses maiores, se utilizados de forma cíclica (10 a 14 dias por mês), é suficiente para prevenir a hiperplasia e o câncer endometrial, resultando em endométrio atrófico ou secretor. O uso contínuo ou cíclico determina a característica do padrão menstrual, predominando a ausência de sangramento no uso contínuo e o sangramento regular no uso cíclico. Quanto às vias de administração, podem ser utilizadas a via oral, vaginal, transdérmica ou intrauterina. Os sistemas intrauterinos de liberação de progestagênios geram altas concentrações intrauterinas e são eficientes.

Temos somente a via oral disponível para TH na REMUME do Município de São Paulo.

Tabela 1: Progestagênios e efeitos hormonais de acordo com a capacidade de ligação aos receptores da progesterona, estrogênio, androgênio, glicocorticoide e mineralocorticoide.

AÇÕES	PROGESTAGÊNIOS
Efeitos progestacionais puros	progesterona, trimegestona, diidrogesterona
Efeitos androgênicos parciais	levonorgestrel, norgestrel, acetato de noretisterona, desorgestrel, gestodene
Efeitos antiandrogênicos parciais	acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, dienogeste
Efeitos estrogênicos parciais	Acetato de noretisterona
Efeitos antiestrogênicos parciais	levonorgestrel
Efeitos antimineralocorticóides parciais	drospirenona
Efeitos glicocorticoide parciais	acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol

Esquemas e doses da TRH

Uso isolado de Progestagênios

- Serão utilizados em mulheres na perimenopausa com ciclos menstruais irregulares e sem outros sintomas climatéricos. O objetivo é promover ciclicidade menstrual até o esgotamento natural da produção de estrogênios pelos ovários. Os progestagênios serão utilizados na fase lútea do ciclo, a partir do 14º dia do ciclo por período contínuo de 10 a 14 dias.

Uso isolado de estrogênios

- De maneira geral, utilizam-se os estrogênios na menor dose para a obtenção dos benefícios que motivaram a introdução da terapêutica. Assim, deve-se iniciar pela menor dose e observar o efeito; caso não seja satisfatório, pode-se aumentar a dose. O uso isolado de estrogênios somente é utilizado em mulheres histerectomizadas, exceto em algumas situações especiais, como na intolerância severa aos progestagênios, em que mulheres com útero poderão utilizar progestagênios com frequência menor, como por exemplo, a cada três meses ou sempre que o eco endometrial (avaliado por ultrassonografia transvaginal) ultrapassar 5 mm; nestes casos deverão ser prescritos por período de 10 a 14 dias.

Uso sequencial de progestagênios associados aos estrogênios

- Pode ser a melhor opção para mulheres que estão no climatério recente, que apresentam sintomatologia de hipoestrogenismo, que ainda estão apresentando menstruações ou com pouco tempo de pós-menopausa e que aceitam continuar tendo ciclos de sangramento. Os estrogênios poderão ser utilizados por 21 dias seguidos de pausa de sete dias ou, ser usados de forma contínua, durante os 365 dias do ano, sendo os progestagênios adicionados por 10 a 14 dias por mês. Espera-se sangramento ao final do ciclo de progestagênio.

Uso contínuo de progestagênios e estrogênios

- Forma de utilização adequada para mulheres, que não desejam mais apresentar sangramento e que estão na pós-menopausa. Os estrogênios e progestagênios serão utilizados de forma contínua, sem pausa, em doses

suficientes para os objetivos que definiram a necessidade de tratamento. Espera-se ausência de sangramento. Os principais esquemas de TH, tipos e doses de estrogênios e progestagênios comumente utilizados podem ser observados na figura 1 e nas tabelas 2 e 3.

Figura 1: Esquemas terapêuticos de reposição hormonal.

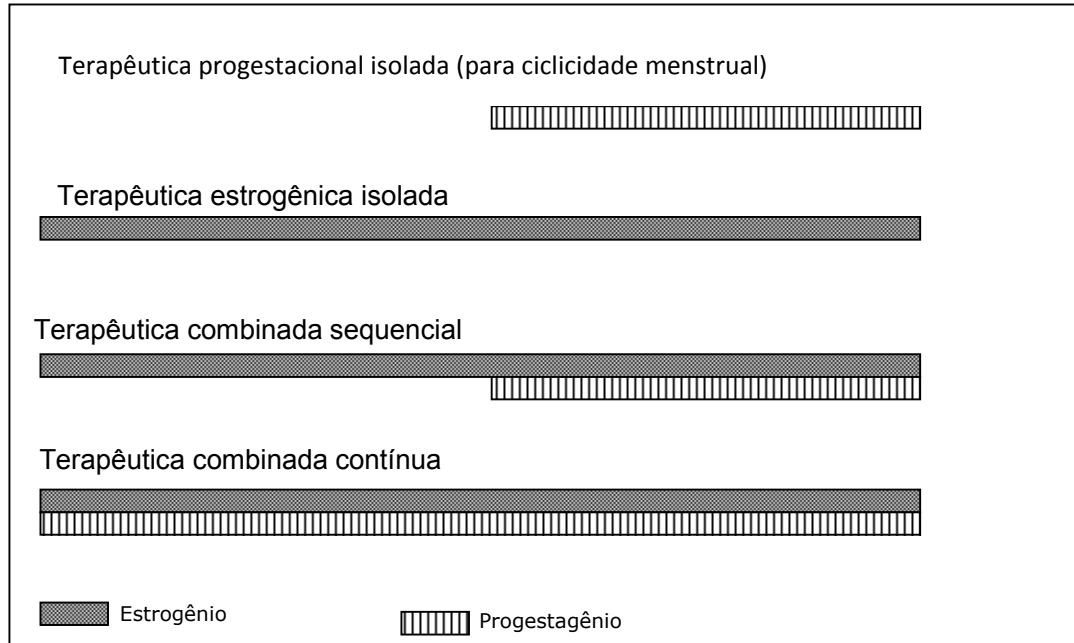


Tabela 2: Principais estrogênios, vias e doses utilizados em TRH.

Estrogênios	Doses
Oral	
Estrogênios Equinos Conjugados	0,3 - 0,45- 0,625 mg/dia
17 beta-estradiol micronizado	0,5 -1,0 - 2,0 mg/dia
Estrogênios esterificados	0,3 - 0,625 mg/dia
Valerato de estradiol	0,5 - 1,0 - 2,0 mg/dia
Via Transdérmica	
17 β-Estradiol (adesivo)	25 - 50-100 mcg /dia
Estradiol gel	0,5 - 1,0 - 1,5 - 3,0 mg/dia
Via Vaginal	
Estrogênios Equinos Conjugados	0,3 - 0,625 -1,25 mg/dia
Estriol	1,0 - 2,0 mg/dia
Promestrieno	10 mg/dia

Tabela 3. Principais progestagênios, vias e doses utilizadas em TRH.

Progestagênio	Doses
Via Oral	
Progesterona micronizada	100 - 200 - 300 mg/dia
Acetato de medroxiprogesterona	1,5 - 2,5 - 5,0 -10 mg/ dia
Acetato de ciproterona	2 mg/dia
Noretisterona	0,35 - 0,5- 0,7 -1,0 mg/dia
Acetato de noretisterona	0,35- 0,5 - 0,7- 1,0 mg/dia
Levonorgestrel	0,25 mg
Dihidrogesterona	5 - 10 mg/dia
Dienogeste	2 mg/dia
Trimegestona	0,5 mg/dia
Gestodeno	0,025 mg
Via Transdérmica (adesivo de estrogênio + progestagênio)	
Acetato de noretisterona	140 – 170 - 250 mcg/dia
Via Vaginal	
Progesterona micronizada	100-200-300 mg/dia
Via Intrauterina	
Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel	Libera 20 mg/dia

Uso de Androgênios

A reposição de androgênios deve ser reservada às mulheres com sinais e sintomas da insuficiência androgênica, em particular nas mulheres submetidas à ooforectomia bilateral ou com falência adrenal, onde a melhora da sintomatologia está associada à melhora da qualidade de vida e da função sexual. Não temos no Brasil medicações aprovadas para a população feminina e se necessário podemos prescrever a testosterona gel nas doses de 150 a 300 mcg/dia em solução hidro alcóolica que poderá ser produzido em farmácias de manipulação e ser utilizada por via percutânea.

Tratamento Não Hormonal no Climatério

Contraindicações ao uso de estrogênios ou o desejo da paciente e não utilizá-los, levam à opção por outros tratamentos que podem minimizar estes sintomas, dentre eles, os antidepressivos e os fitohormônios.

Antidepressivos

Os principais antidepressivos utilizados no climatério para controle dos fogachos são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da norepinefrina (ISRS). A gabapentina que está inserida no grupo dos anticonvulsivantes, também apresenta resultados satisfatórios. Entre os ISRS, as maiores evidências de controle clínico da sintomatologia climatérica foram observadas com o uso da paroxetina, da venlafaxina e da fluoxetina.

Os antidepressivos e a gabapentina melhoram em 50% ou mais a sintomatologia dos fogachos. Agem na concentração da serotonina e/ou da norepinefrina, enquanto a gabapentina reduz a atividade alfa adrenérgica.

As doses para a utilização destas substâncias encontram-se na tabela abaixo. Deve-se sempre iniciar com as menores doses diárias.

Tabela 4. Doses dos antidepressivos e anticonvulsivantes.

Antidepressivos / Anticonvulsivantes	Dose
Paroxetina	10 - 50 mg/dia
Venlafaxina	37,5 - 225 mg/dia
Fluoxetina	20 - 80 mg/dia
Gabapentina	900 - 2700 mg/dia

Fitohormônios

Fitoestrogênios são fitomedicamentos que apresentam estrutura química semelhante aos estrogênios e que tem a capacidade de exercer funções semelhantes á um

estrogênio endógeno. Os fitoestrogênios são encontrados em varias fontes alimentares (Tabela 5).

Embora a atividade estrogênica dos fitoestrogênios, seja centenas de vezes, mais fraca que a do estrogênio endógeno, deve-se ressaltar que os mesmos, por apresentarem ação diferenciada e competitiva sobre os receptores, podem exercer significativos efeitos de modulação desses receptores. Assim, a eficácia destas substâncias associa-se não só a quantidade de estrogênio disponível, mas também a quantidade de receptores saturados, podendo-se obter tanto ações pró como antiestrogênica. As principais substâncias utilizadas são as isoflavonas, a cimicifuga racemosa e o trevo vermelho.

Tabela 5. Fitoestrogênios e alimentos.

Fitoestrogênios e Alimentos	
TIPO	FONTES
Isoflavonas	<i>soja em grãos e em pó, leite de soja, queijo de soja, feijão de soja, lentilhas, legumes</i>
<i>Lignanos</i>	cereais integrais, arroz integral, aveia, trigo, germe de trigo, farelo de trigo
Flavanóides	linhaça, maçã, pera, sementes de flores, cenoura, cebola, alho, óleos vegetais
Cumestranos	broto de feijão, broto de alfafa, broto de feijão de soja

Isoflavonas

Existem muitos extratos de soja disponíveis no mercado com uma ampla variedade nas concentrações de isoflavona. A maioria dos estudos recomenda a dose de 50 a 180 mg/dia, divididas em duas tomadas.

Cimicifuga racemosa (Black Cohosh)

A cimicífuga racemosa também é conhecido como Black cohosh, Cohosh ou Cohosh preto. A maioria dos estudos indica que melhora os sintomas da pós-menopausa e é bem tolerado e raramente acarreta em eventos adversos, se utilizado adequadamente. A dose recomendada é de 40 a 160 mg/dia.

Trevo vermelho (Trifolium pratense)

É indicado para o tratamento dos sintomas do climatério e promove também efeitos anticoagulante, hipotensor e antiinflamatório.

Dose recomendada: 40 a 60 mg/dia.

Medidas gerais importantes para a mulher no Climatério:

- Controle do peso;
- Orientação de nutrição saudável e dieta rica em cálcio;
- Orientar sobre malefícios do tabagismo e alcoolismo;
- Atividade física regular (mínimo de três vezes por semana): atividade aeróbica (40 minutos por dia) e exercícios de fortalecimento de grupos musculares;
- Medidas para controle do estresse ou para melhora da ansiedade;
- Orientação para prevenção de quedas;
- Atenção para o uso de medicações sedativas e hipnóticas que possam prejudicar o equilíbrio;
- Correção dos distúrbios visuais.

QUADRO RESUMO: TERAPIA HORMONAL NO CLIMATÉRIO.

Terapia Hormonal (TH)

1. Definir o esquema terapêutico:

- Irregularidade menstrual sem fogachos: progestagênio (10 a 14 dias por ciclo – segunda fase do ciclo);
- Irregularidade menstrual com fogachos: estrogênio contínuo (diariamente) + progestagênio cíclico (10 a 14 dias por ciclo);
- Fogachos em mulheres hysterectomizadas: usar estrogênio diariamente sem intervalo;
- Fogacho em mulheres com útero: usar estrogênio com progestagênio:
 - Esquema Combinado Cíclico: estrogênio contínuo (diariamente) + progestagênio cíclico (10 a 14 dias por mês): quando desejar continuar “menstruando”;
 - Esquema contínuo: estrogênio contínuo (diariamente) + progestagênio contínuo (diariamente): quando não desejar mais “menstruar”;
- Secura vaginal e dispareunia: estrogênio vaginal (2 a 3 vezes por semana).

2. Definir a via de administração:

- Estrogênio:
 - Via oral: mulheres sem doenças associadas
 - Via não oral: condições em que minimizar o efeito sobre o fígado pode ser benéfico. Exemplo: hipertensão arterial controlada e diabetes melito controlado.
- Progestagênio: via oral, vaginal, transdérmica ou intrauterina.

Na SMS só temos disponível a via oral, para estrogênios e progestagênios.

3. Definir os medicamentos que serão utilizados: estrogênios e progestagênios disponíveis na REMUME-SP disponível no link:

https://www.assis.sp.gov.br/uploads/saude/assistenciafarmaceutica/remume_2019.pdf

4. Definir a dose mínima para controlar os fogachos e proteger o endométrio (nas mulheres com útero), lembrando que nos esquemas combinados contínuos utilizam-se as menores doses de progestagênios e nos combinados cíclicos, as doses maiores. (tabelas 2 e 3).

Antidepressivos / anticonvulsivantes:

- Paroxetina: 12,5 a 25 mg/dia
- Fluoxetina: 20 - 80 mg/dia
- Venlafaxina 37,5 - 75 mg/dia
- Gabapentina: 900 - 2700 mg/dia

Fitohormônios:

- soja (glycinemax): 50 -180 mg/dia
- cimicífuga racemosa: 40-160 mg/dia
- trevo vermelho (trifolium pratense): 40-80 mg/dia.

Bibliografia

Azevedo LH, Ferreira JAS, Cunha EP. Progestagênios. In: Fernandes CE, Coutinho E, Melo NR, Amaral WN (eds.). Tratado de reprodução humana SBRH: hormônios em ginecologia. Goiânia: Contato Comunicação, 2010. pp. 43-58.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. 192 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica : Saúde das Mulheres / Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 230 p.

Clapauch,R, Meirelles.RMR, Julião,MASG, Loureiro ,CKC et al. Fitoestrogênios: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 6 Dezembro 2002.

Lobo,RA,Davis,SR, De Villiers,TJ , Gompel,A, Henderson,VW, HodiS.HN ., Lumsden,MA, Mack,JÁ, Shapiro,S,Baber,RJ.Prevention of diseases after menopausa.. Climacteric 2014;17:540–56.

Manual de Orientação em Climatério. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia(FEBRASGO),2008.

Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, Vol. 22, No. 11, 2015.

Papel dos progestagênios na terapia hormonal do climatério. Saõ Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia(FEBRASGO),2017.

Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.

Radominski SC, Bernardo,W, Paula,AP , Albergaria,BH, Moreira,C , Fernandes,CE , et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis.Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), Volume 57, Supplement 2, 2017, Pages 452-466.

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton. The IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, 19:2, 109-150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.

Shifren, JL, Gass,MLS .Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* .V21 n°10.,2014.

Tella ,SH, Gallagher,JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 142, 155-170

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 24, No. 7, pp. 728-753.

Wender, Maria Celeste Osório; Pompei, Luciano de Melo; Fernandes, César Eduardo *Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014.*

Anexo1. Fatores de risco para osteoporose

Fatores de risco para osteoporose

1- **Maiores**

- Baixa Densidade Mineral Óssea;
- Fratura prévia;
- Raça asiática / caucásica;
- Idade avançada (mulher com mais de 65 anos);
- Parente de 1º grau com osteoporose ou fratura de quadril;
- Menopausa precoce;
- Corticoterapia (prednisona > 5mg/dia por mais de 3 meses ou equivalente).

2- **Menores**

- Amenorreias;
- Baixo peso (< 56,7 Kg) ou IMC < 19);
- Tabagismo atual
- Alcoolismo
- Sedentarismo
- Imobilização prolongada
- Dieta pobre em cálcio
- Doenças que induzem perda de massa óssea:
 - hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hipercortisolismo, hipogonadismo, insuficiência adrenal, panhipopituitarismo; artrite reumatóide, espondilite anquilosante, lúpus e outras espondiloartropatias; mieloma múltiplo, hemofilia, mastocitose sistêmica, leucemias, linfomas, anemia falciforme, talassemia, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, cirurgias bariátricas, gastrectomia, cirurgia de by-pass gástrico, cirrose biliar primária, má absorção, doença pancreática, síndrome de má-absorção, deficiência ou resistência à vitamina D, deficiência de cálcio, alcoolismo, ingestão alta de cafeína, ingestão alta de sal, antiácidos, nutrição parenteral, insuficiência renal crônica em estágio final, hipercalciúria idiopática, asma, DPOC, enfisema, anorexia nervosa, bulimia, fibrose cística, homocistinúria, osteogênese imperfeita, hipofosfatase, doença de Gaucher, porfiria, síndrome de Marfan, síndrome de Riley-Day, hemocromatose, distrofia muscular, amiloidose, acidose metabólica crônica, epilepsia, doença óssea pós-transplante, insuficiência cardíaca congestiva, escoliose idiopática, esclerose múltipla, sarcoidose, estados hipogonadais (insensibilidade androgênica, hiperprolactinemia, síndromes de Turner e de Klinefelter, amenorreia de atletas, falência ovariana prematura).
- Uso crônico de medicamentos
 - Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), hormônios tireoidianos, heparina, varfarina, lítio, metotrexato, ciclofosfamida,, agonistas GnRH , inibidores de aromatase, ciclosporina A , quimioterápicos, depo-medroxiprogesterona.