

## Fatores de risco relacionados à pré-eclâmpsia

### Risk factors related to preeclampsia

Walter Toledo Amaral<sup>1</sup>  
José Carlos Peraçoli<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal no Brasil e no mundo. É uma patologia heterogênea, multifatorial, sem etiologia esclarecida e fisiopatologia complexa. A identificação de fatores de risco ao seu desenvolvimento pode auxiliar na prevenção e diagnóstico precoce do início clínico da doença.

**Objetivo:** Identificar fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da Pré eclâmpsia no sentido de identificar precocemente gestantes com risco para a doença e oferecer a estas, acompanhamento especializado.

**Metodologia:** Realizou-se levantamento bibliográfico de artigos científicos indexados nas bases de dados: CAPES (Ovid external Link), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) da National Library of Medicine nos últimos 10 anos (2001 a 2011), além de algumas referências clássicas e prioritárias.

**Palavras-chave:** Gravidez; Hipertensão Arterial; Pré-eclâmpsia; Morbidade Materna; Mortalidade Materna.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Preeclampsia is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality in Brazil and worldwide. It is a heterogeneous disorder, multifactorial, with no clear etiology and pathophysiology. The identification of risk factors for its development can assist in prevention and early diagnosis of the clinical onset of the disease

**Objective:** To identify risk factors related to the development of preeclampsia aimed at identifying pregnant women at risk for early disease and to offer specialized treatment to them.

<sup>1</sup>Escola Superior de Ciências da Saúde/  
FEPECS da Secretaria de Estado de Saúde  
do Distrito Federal. Brasília-DF, Brasil.  
<sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Botucatu/  
UNESP. Botucatu-SP, Brasil.

#### Correspondência

Walter Toledo Amaral  
SQS 116, bloco E, apartamento 205,  
Asa Sul, Brasília-DF. 70386-050, Brasil.  
wtamaral@ambr.com.br

**Methodology:** A bibliographic survey of scientific articles indexed in the following databases: CAPES (Ovid external Link), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) of the National Library of Medicine over the last ten years (2001-2011) was carried out with the addition of certain classic and priority references.

**Keywords:** Pregnancy; Hypertension; preeclampsia; Maternal Morbidity; Maternal Mortality.

## INTRODUÇÃO

Há estreita relação entre os índices de mortalidade materna e desenvolvimento social, econômico e cultural de uma região. A mortalidade materna constitui-se em grave violação dos direitos reprodutivos da mulher, visto que, grande parte dos óbitos maternos é evitável, desde que se ofereça assistência pré-natal de qualidade, possibilitando a identificação precoce dos fatores de risco.

Quanto menor o grau de desenvolvimento de uma população, maior é a participação das síndromes hipertensivas, hemorrágicas e infecciosas no obituário materno<sup>1</sup>. Em países desenvolvidos, essas intercorrências diminuíram progressivamente, sendo substituídas por aquelas de características mais complexas<sup>2</sup>.

No Brasil, a hipertensão arterial é a causa de morte materna mais frequente<sup>1,3</sup> e segundo Victora et al.<sup>4</sup>, responsável por 23% das mortes maternas diretas. Este cenário já deveria ter mudado, pois existem intervenções que comprovadamente reduzem o número de mortes maternas decorrentes dessas complicações obstétricas, como a melhora dos níveis sócio-econômicos e a introdução de meios tecnológicos na assistência obstétrica, na assistência anestésica e, no diagnóstico precoce e adequação das complicações obstétricas.

Entre as síndromes hipertensivas relacionadas com a gestação a pré-eclâmpsia (PE), como manifestação isolada ou sobreposta à hipertensão arte-

rial crônica, merece destaque por ser específica da gestação e a principal responsável pelas taxas de morbimortalidade materna e perinatal.

Apesar do desconhecimento da etiologia da PE e da complexidade de sua fisiopatologia, alguns fatores estão relacionados com o desenvolvimento da doença.

### Idade materna

Em todo o mundo, anualmente ocorrem vinte milhões de partos em mulheres jovens e primíparas, sendo 80% destes em países em desenvolvimento. Entre 20% a 25% dos nascimentos se originam de gestantes adolescentes, sabidamente mais predispostas a desenvolverem intercorrências durante a gestação, destacando-se a PE e suas complicações<sup>5</sup>.

Estudo de população sul-americana, comparando gestantes adolescentes com gestantes não-adolescentes, mostrou aumento significativo da incidência de PE, eclâmpsia, restrição de crescimento intra-uterino e morte materna. Mostrou ainda que na adolescência precoce (<15 anos) a morbidade era maior do que em adolescentes com mais que 15 anos<sup>5</sup>.

Segundo a literatura, a incidência de hipertensão em adolescentes grávidas varia entre 10% e 31% e quando se controlam os fatores confundidores (assistência pré-natal, hábitos de vida e nutricional

nais, paridade, obesidade e apoio familiar) essas cifras não diferem das registradas em gestantes não adolescentes<sup>6</sup>.

Por outro lado, mulheres com idade acima de 40 anos desenvolvem duas vezes mais PE que mulheres mais jovens, com risco similar entre primíparas e multíparas. Entretanto, é importante assinalar que, a maioria dos estudos não controlou fatores confundidores como hipertensão arterial e diabetes prévio<sup>7</sup>.

Assim, considera-se que a ocorrência de PE e suas complicações não está relacionada diretamente com a idade da gestante<sup>6,7</sup>.

### Etnia

Quando comparadas com outras etnias, mulheres afro-descendentes têm maior incidência de hipertensão arterial crônica e de restrição de crescimento intra-uterino, mas não de PE. Entretanto, apresentam aumento das taxas de PE sobreposta à hipertensão arterial crônica<sup>8</sup>.

Em relação à população de primíparas, a incidência de PE é o dobro na população afro-descendente, quando comparada com a população branca<sup>9</sup>.

Portanto, a hipertensão arterial crônica e a primiparidade estão associadas a maiores taxas de PE na população afro-descendente.

### Atividade física

A atividade física regular produz efeitos benéficos no sistema cardiovascular, além de diminuir a resistência periférica à insulina, acreditando-se assim que possa também reduzir a incidência de PE ou da sua gravidade em mulheres de risco<sup>10</sup>.

Estudo realizado na Noruega<sup>11</sup> analisou de forma conjunta a atividade profissional e física, sem fins desportivos, em 2600 gestantes, com objetivo de avaliar se, de forma isolada ou associada, atuariam como forma de prevenção ou de redução da gravidade da PE em gestantes de risco. Mulheres com atividade física regular e consumo de calorías, desempregadas ou com atividade laboral não sedentária apresentaram menor incidência da doença quando comparadas com grupo controle. O mesmo resultado não se observou em relação à hipertensão gestacional ou em mulheres com índice de massa corpórea pré-gestacional maior que 30. Entretanto, outros estudos não confirmaram

esses achados, e assim, atividade profissional ou atividade que demande esforço físico importante parecem aumentar as taxas de PE ou de sua gravidade em pacientes de risco<sup>12</sup>.

### Tabagismo

Estudos mostram associação inversa entre tabagismo e PE, com relatos de queda de até 30% na incidência da patologia em mulheres fumantes. Entretanto, tabagistas que desenvolvem PE apresentam piores resultados perinatais, com maior ocorrência de restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro de placenta, baixo peso ao nascer e prematuridade<sup>13-15</sup>. Engel et al.<sup>13</sup>, avaliando gestações acima de 24 semanas, mostraram diminuição global na incidência de PE em fumantes (IC: 0,82/0,94), o que não foi observado nos casos de PE sobreposta à hipertensão arterial crônica. A proteção conferida pelo fumo parece ser idade dependente, havendo queda progressiva com o avançar da idade.

O modelo fisiopatológico da PE implica em dois estágios: o primeiro relacionado à placentação anormal e, o segundo mediado pela hipóxia e pela disfunção placentária, provocando a liberação de fatores citotóxicos na circulação materna, que desencadeiam os sinais clínicos da doença. O sFlt1, proteína solúvel antiangiogênica, hoje considerada um dos principais fatores circulantes relacionado à PE, apresenta concentrações aumentadas no soro materno cerca de cinco semanas antes do aparecimento dos sinais clínicos da doença. Fumantes apresentam baixas concentrações circulantes quando comparadas às não fumantes. Estudos *in vitro* mostram que, o monóxido de carbono e não a nicotina, diminui a concentração de sFlt1 em culturas de células endoteliais<sup>14</sup>.

Estudo em população norte-americana de primigrávidas fumantes e não fumantes normotensas, antes da gestação, verificaram que o fumo é fator redutor da incidência de PE, sendo que esta proteção praticamente desaparece nas mulheres obesas. Por outro lado, o fumo está associado à restrição do crescimento fetal intra-útero, sendo fator de piora na presença de PE. Uma observação importante desse estudo é que, o sobrepeso e a obesidade são potentes indutores da resistência aumentada à insulina, hiperlipidemia, inflamação e disfunção endotelial, eliminando a ação protetora do fumo contra o desenvolvimento da PE. A ocorrência da doença foi semelhante entre obesas fumantes e mulheres não fumantes<sup>15</sup>.

O fumo causa disfunção endotelial e placentação anormal, lesões comuns na PE e na restrição do crescimento fetal intra-útero. A disfunção endotelial está presente antes, durante e após gestações complicadas por PE e restrição do crescimento fetal intra-útero. Portanto, como explicar o efeito discordante nessas duas morbidades? As hipóteses em favor do mecanismo de defesa centram-se em alterações ao nível vascular materno, como hipotensão causada por toxinas tipo tiocianato; inibição do tromboxano, um indutor de vasoconstrição e inibição de fatores antiangiogênese. Porém, não justificam a maior incidência de restrição do crescimento fetal intra-útero<sup>13-15</sup>.

A pré-eclâmpsia se estabelece em um contexto de disfunção endotelial materna e alterações metabólicas (hiperglicemia, hiperinsulinemia, inflamação e hiperlipidemia) e a restrição do crescimento fetal intra-útero isolada se desenvolve quando a disfunção endotelial não se acompanha de anormalidades metabólicas. Marcadores da disfunção endotelial são comuns tanto à PE quanto à restrição ao crescimento, não se encontrando marcadores da disfunção metabólica na restrição do crescimento fetal intra-útero<sup>13-15</sup>.

Mulheres que interrompem o tabagismo no início da gestação não reduzem o risco de desenvolver a doença. Aquelas que permanecem fumando durante a gravidez ou interrompem o hábito nas semanas finais da mesma ficam protegidas<sup>14</sup>.

### Obesidade

A obesidade é importante fator de risco para PE, cuja taxa aumenta quanto maior o índice de massa corporal (IMC). Essa morbidade está intimamente relacionada ao aumento da resistência periférica à insulina, também fator de risco para PE. Possíveis explicações se fundamentam no aumento do estresse oxidativo associado à circulação hiperdinâmica; na dislipidemia com aumento do estresse oxidativo mediado por citocinas; no aumento da atividade simpática e da reabsorção tubular de sódio, e na interferência direta do estado hiperinsulinêmico no processo de placentação. O tecido adiposo produz hormônios específicos (adipocinas) com potente ação inflamatória e relacionada ao desenvolvimento da PE, atuando como marcadores na identificação precoce da doença. A concentração de adiponectina, uma adipocina com ação anti-inflamatória, diminui à medida que o IMC aumenta com incremento da resistência periférica à insulina. Mulheres com baixo peso têm menor taxa de anormalidades metabólicas que as obesas, estando assim protegidas<sup>16</sup>.

### Coabitação sexual

Estudos epidemiológicos suportam o conceito de que a má adaptação materna ao antígeno paterno fetal está intimamente relacionada ao desenvolvimento da PE. Essa má adaptação imune determina resposta materna inadequada aos antígenos fetais oriundos do DNA paterno e seria o mecanismo chave do desencadeamento do processo fisiopatológico da PE. Esta resposta imune anormal contribuiria para a invasão inadequada das artérias espiraladas pelas células trofoblásticas, característica tanto da PE como da restrição do crescimento fetal intra-útero<sup>17</sup>.

Os primeiros trabalhos sugerindo que a exposição repetida ao sêmen paterno seria fator de redução da PE surgiram em 1977<sup>18</sup>. Em 1994, um estudo retrospectivo que relacionava o tempo de coabitação sexual com a incidência de PE/HG, mostrou que a duração desse tempo, prévio a concepção, era inversamente proporcional à incidência de PE<sup>19</sup>.

Apesar de vários estudos corroborarem tais achados<sup>20-22</sup>, um estudo em mulheres múltiparas não encontrou esta associação<sup>23</sup>.

Outro estudo multicêntrico avaliou a relação entre o tempo de coabitação e a ocorrência de pequenos para idade gestacional (PIG)<sup>21</sup>. Sua hipótese era que nulíparas que desenvolvem PE e/ou restrição do crescimento fetal intra-útero teriam menor tempo de exposição ao sêmen paterno do que àquelas com gestações não complicadas. Demonstrou-se que, um pequeno período de coabitação sexual aumenta a incidência de PE, e mesmo após ajuste de fatores confundidores, não houve relação significativa quanto à taxa de restrição do crescimento fetal intra-útero. Diferentemente de outros estudos, este avaliou apenas nulíparas e, entre aquelas que usavam condon, considerou apenas o período de relações sem o uso do mesmo.

O efeito protetor do maior tempo de coabitação sexual pode ser explicado pela tolerância materna aos antígenos paternos, a partir do contato repetido desses com a mucosa materna. A deposição do sêmen no trato genital feminino desencadeia uma cascata de eventos celulares e moleculares, causadores de reação inflamatória clássica. Estudos posteriores confirmam que a exposição ao sêmen paterno induz a um processo de aloimunização na mulher<sup>24,25</sup>.

Outro dado, que reforça a importância da resposta imunológica materna, é que gestantes HIV+ com deficiência de células T apresentam menor incidência de PE que as imunocompetentes<sup>25</sup>. Também a prática do sexo oral e o sexo sem preservativo com mesmo parceiro antes da concepção representam um fator de proteção<sup>26</sup>.

Estes achados sugerem que o menor tempo de exposição aos antígenos paternos aumenta o risco de desenvolver a doença.

### Troca de parceiro

A pré-eclâmpsia é considerada uma doença típica da primeira gestação, estando o risco aumentado em mulheres com exposição limitada ao esperma do parceiro antes da concepção. Isso justificaria, em parte, o alto risco de PE em mulheres com idade abaixo de 20 anos. Um aborto prévio ou gestação sadia com o mesmo parceiro reduziria o risco de desenvolver a doença. O risco aumentaria com a troca de parceiro. Alguns autores sugerem que, o intervalo interpartal estaria relacionado ao risco da PE<sup>27</sup>, sendo menor esse risco quanto maior o intervalo. Entretanto, esses dados não são corroborados por outros autores<sup>28</sup>. Dessa forma, os achados relacionados com o intervalo interpartal não são hoje considerados quando se levanta a discussão sobre os fatores de risco para PE. De qualquer forma, entre os casais que apresentam grandes intervalos interpartais, em muitos deles a mulher é portadora de síndrome dos ovários policísticos, apresentando resistência periférica à insulina aumentada, fator de risco considerado na gênese da PE.

Evidências sugerem a existência do chamado pai de risco. Estudos de grupos populacionais concluíram que o pai portador de histórico de PE em gestação anterior é de alto risco para induzir nova gestação com PE em outra mulher, independentemente se esta já manifestou ou não PE em gestação anterior<sup>29,30</sup>. Homens com história de gestações anteriores com PE apresentam maior incidência de recorrência em nova parceira. PE é relativamente comum em gestações cujo pai, mas não a mãe, é proveniente de gestações complicadas pela patologia. Fala também a favor do fator paterno o fato que gestações molares, 100% geneticamente de origem paterna, comumente evoluem com manifestação de PE<sup>31</sup>.

### Antecedente familiar

Alguns trabalhos mostram alta incidência de PE entre familiares. O antecedente da patologia na mãe e/ou irmã parece exercer forte influência no desenvolvimento da mesma. Mulheres provenientes de gestações complicadas por PE têm elevado risco de desenvolverem a patologia em suas próprias gestações<sup>32</sup>.

Estudos genéticos identificaram locis em diversos cromossomos, que sugerem ser a doença um distúrbio multigênico, estando identificados cerca de 12 genes que estariam envolvidos no processo de má decidualização e conseqüente inadequada placentação no primeiro trimestre. Outros genes se relacionam com o processo de regulação do sistema renina angiotensina e com a produção de óxido nítrico de origem endotelial, mecanismos relacionados ao desenvolvimento e evolução da PE<sup>29</sup>.

### Infecções

Gestações sadias resultam de um processo inflamatório sistêmico, que favorece a implantação do ovo e o desenvolvimento da gestação. Na PE, esse processo está exacerbado. Portanto, a doença não é uma entidade isolada, mas um final extremo negativo produzido a partir de uma variedade de respostas inflamatórias sistêmicas induzidas pela própria gestação<sup>33</sup>. Portanto, qualquer fator que exacerbe essas respostas pode predispor à PE. Assim, acredita-se que qualquer fator que intensifique a reação inflamatória materna, como processos infecciosos e doenças reumáticas, pode predispor à PE. A literatura mostra que infecções maternas como as do trato urinário, periodontal, por clamídia e pelo citomegalovírus estão associadas com a patologia<sup>34</sup>.

### Recorrência

A literatura define a PE como doença característica da primiparidade. Acredita-se ser uma doença predominante em primigestas por que estas, após uma má experiência, desistem de uma nova gestação. Outro fator importante é que a infertilidade também esta fortemente associada ao surgimento da patologia. O risco de desenvolver PE em qualquer gestação é de cerca de 3,5%. Na primeira gestação varia entre 4% e 5% e nas subseqüentes 2%. Se uma mulher desenvolveu PE na primeira gestação, o risco de que a mesma ocorra na próxima está em torno de 14%. Se não apresentou PE na primeira e não trocou de parceiro, esse risco se

reduz a cerca de 1%. Em mulheres que desenvolveram PE nas duas primeiras gestações, cerca de 32% desenvolverão a doença novamente. Em mulheres que foram normotensas na primeira gravidez e que desenvolvem PE na segunda gestação, a porcentagem de desenvolvimento PE é de 16% na terceira gravidez e 29% na quarta gravidez<sup>7,35</sup>.

## CONSIDERAÇÕES

Na assistência pré-natal, a identificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da PE é fundamental, para que se possa promover vigilância mais cuidadosa no sentido de diagnosticar os primeiros sinais e/ou sintomas da doença. Como não existem meios eficazes, a nível populacional, de prevenção da PE, uma vez identificados esses sinais e/ou sintomas, é fundamental que a atenção esteja voltada para impedir o agravamento da doença e assim, reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

## REFERÊNCIAS

1. Boyaciyán K, Ferrigno MPA, Vega CEP, Antonini BS, Luiz CP. Mortalidade materna na cidade de São Paulo de 1993 a 1995. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 1998; 20:13-18.
2. Wildman K, Bouvier-Colle MH, the MOMS group. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004; 111(2):164-69.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-74.
4. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). Publicado online em 9 de maio de 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60138-4.
5. Conde- Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192:342-9.
6. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of hypertensive disorders of pregnancy, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2011;doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
8. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension. A Prospective Study. *Hypertension* 2008; 51:1002-09.
9. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynaecol* 1997; 172:1003-1010.
10. Saftlas AF, Logsdén-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, Leisure-Time Physical Activity, and Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Am J Epidemiol* 2004; 160:758-65.
11. Magnus P, Trogstad L, Owe KM, Olsen SF, Nystad W. Recreational Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort of Norwegian Women. *Am J Epidemiol* 2008; 168:952-57.
12. Østerdal M, Strøm M, Klemmensen A, Knudsen V, Juhl M, Halldorsson T, Nybo A, Magnus P, Olsen S. Does leisure time physical activity in early pregnancy protect against preeclampsia? Prospective cohort in Danish women. *BJOG* 2009; 116:98-107.
13. Engel SM, Janevic TM, Stein CR, Savitz DA. Maternal Smoking, Preeclampsia, and Infant Health Outcomes in New York City, 1995-2003. *Am J Epidemiol* 2009; 169:33-40.

14. Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk Effects of Cigarette Smoking and Snuff. *Hypertension* 2010;55:1254-59.
15. Ness RB, Zhang J, Bass D, Klebanoff MA. Interactions between Smoking and Weight in Pregnancies Complicated by Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Birth. *Am J Epidemiol* 2008; 168:427-33
16. Callaway LK, O'Callaghan M, McIntyre DH. Obesity and the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy* 2009; 28: 473-93.
17. Barton JR, Sibai BM. Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359-72.
18. Marti JJ, Hermann U. Immunogestosis: a new etiologic concept of essential EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:489-93.
19. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-5.
20. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1241-3.
21. Khoa EM, McCowan LME, North RA, Roberts CT, Chana E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA. On behalf of the SCOPE Consortium. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *Journal of Reproductive Immunology* 2009; 82:66-73.
22. Dekker G, Robillard PY. Preeclampsia: is the immune maladaptation hypothesis still standing? An epidemiological update. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 76: 8-16.
23. Ness RB, Markovic N, Harger G. Barrier methods, length of preconception intercourse, and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23:227-35.
24. Robertson SA, Ingman WV, O'leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta-1 a mediator of immune deviation in seminal plasma. *Journal of Reproductive Immunology* 2002; 57:109-128.
25. Peters B, Whittall T, Babaahmady K, Gray K, Vaughan R, Lehner T. Effect of heterosexual intercourse on mucosal alloimmunisation and resistance to HIV-1 infection. *Lancet* 2004; 363: 518-524.
26. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P, Human Musavi Fatemi. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertility and Sterility* 2010; 93:1124-27.
27. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346:33-38.
28. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 57-62.
29. Zafarmand MH, Sabour FA, Schouw SVD, Grobbee YT, De Leeuw DE, Bots PW. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC Cohort Study. *Hypertens. Res* 2008; 31:1299-1305.
30. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316:1343-47.
31. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk Factors and Mediators of the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* 2010; 10:33-52.
32. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:965-72.
33. Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension* 2008; 51:970-75.
34. Dadelszen VP, Magee LA, Kraiden M. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset preeclampsia. *BJOG* 2003; 110:725-30.
35. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2255doi:10.1136/bmj.b2255.