

ARTIGO ORIGINAL

Duração do sono e infarto do miocárdio



Iyas Daghlas, BS,^{a,b} Hassan S. Dashti, PHD, RD,^{a,b} Jacqueline Lane, PHD,^{a,b,c} Krishna G. Aragam, MD, MS,^{a,b,d} Martin K. Rutter, MD,^{e,f} Richa Saxena, PHD,^{a,b,c} Céline Vetter, PHD^{a,g}

RESUMO

CONTEXTO Estudos observacionais sugerem associações entre os extremos de duração do sono e o infarto do miocárdio (IM), mas a contribuição causal do sono para o IM e seu potencial para mitigar a suscetibilidade genética à doença coronariana não são claros.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar associações entre a duração do sono e o IM incidente, incluindo efeitos conjuntos com outras características do sono e risco genético de doença arterial coronariana, além de avaliar a causalidade usando a randomização mendeliana (RM).

MÉTODOS Em 461.347 participantes do Biobanco do Reino Unido (UKB, *UK Biobank*) sem doenças cardiovasculares relevantes, os autores estimaram razões de risco (HR, *hazard ratio*) ajustadas multivariáveis para IM (5.128 casos incidentes) em duração de sono habitual autodeclarada curta (< 6 h) e longa (> 9 h), além de terem examinado efeitos conjuntos com características de distúrbios do sono e um escore de risco genético da doença arterial coronariana. Os autores realizaram a RM de duas amostras para duração curta (24 polimorfismos de nucleotídeo único) e contínua (71 polimorfismos de nucleotídeo único) com IM (n = 43.676 casos/128.199 controles) e replicaram resultados do UKB (n = 12.111/325.421).

RESULTADOS Em comparação com o sono de 6 a 9 h/noite, os dormidores curtos apresentaram um risco ajustado multivariável 20% maior de IM incidente [HR: 1,20; intervalo de confiança de 95% (IC95%): 1,07 a 1,33], e os dormidores longos apresentaram um risco 34% maior (HR: 1,34; IC95%: 1,13 a 1,58); as associações foram independentes de outras características do sono. A duração saudável do sono mitigou o risco de IM mesmo entre indivíduos com alta suscetibilidade genética (HR: 0,82; IC95%: 0,68 a 0,998). A RM foi consistente com um efeito causal da curta duração do sono no IM no CARDIoGRAMplusC4D (*Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis plus Coronary Artery Disease Genetics Consortium*/Ampla Replicação e Metanálise do Genoma da Doença Arterial Coronariana mais Consórcio Genético da Doença Arterial Coronariana) (HR: 1,19; IC95%: 1,09 a 1,29) e UKB (HR: 1,21; IC95%: 1,08 a 1,37).

CONCLUSÕES Análises prospectivas observacionais e de RM corroboram a curta duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para IM. A investigação da extensão do sono para evitar IM pode ser justificada. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1304-14) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

O sono insuficiente foi identificado como uma epidemia de saúde pública (1), enfatizando a necessidade de entender os riscos associados a hábitos de sono desfavoráveis. Tanto a duração de sono curta (< 7 h) quanto a longa (> 8 h) estão associadas a maior risco de infarto do miocárdio (IM) (2-4). Entre os possíveis mediadores dessa associação, estão fatores de risco cardiometabólicos (5,



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aBroad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, EUA; ^bCenter for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^cAnesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ^dCardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; ^eDivision of Endocrinology, Diabetes and Gastroenterology, Faculty of Biology, Medicine and Health, School of Medical Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; ^fManchester Diabetes Centre, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; ^gDepartment of Integrative Physiology, University of Colorado at Boulder, Boulder, Colorado, EUA. Este trabalho recebeu financiamento do National Institutes of Health, NIH/NIDDK, subsídio R01DK105072 (Dra. Saxena) e R01DK107859 (Dra. Saxena), além do prêmio Phyllis and Jerome Lyle Rappaport MGH Research Scholar (Dra. Saxena). O Dr. Rutter é financiado pelo Fundo de infraestrutura à pesquisa da Universidade de Manchester. Os financiadores não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo; na coleta de dados; na análise e interpretação de dados; na redação do relatório; ou na decisão de envio para publicação. O Dr. Rutter atua como consultor e membro do Conselho Consultivo da GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche e Merck Sharp & Dohme; recebeu honorários como palestrante da Merck Sharp & Dohme; e recebeu financiamento da Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme e GlaxoSmithKline. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 14 de março de 2019; manuscrito revisado recebido em 7 de junho de 2019, aceito em 2 de julho de 2019.

6), comportamentos não saudáveis no estilo de vida (7), inflamação (8) e disfunção endotelial (9). Devido ao peso global das doenças cardíacas, é fundamental entender o impacto de fatores de risco modificáveis, como a duração do sono.

Estudos prévios se concentraram predominantemente na duração do sono como fator de risco isolado para doença cardiovascular (2). No entanto, o sono é multidimensional (10), de modo que se justificam estudos sobre efeitos independentes e conjuntos da duração do sono com outras características do sono sobre os desfechos cardiovasculares, incluindo qualidade do sono (11), horário de sono (12), insônia (13) e cochilo diurno (14). Além disso, embora um estilo de vida saudável pareça reduzir o risco de doença arterial coronariana (DAC) em todos os estratos de suscetibilidade genética (15), não há nenhum trabalho que tenha investigado esse achado em relação à saúde do sono.

Estudos observacionais são suscetíveis a causalidade reversa e confusão residual, o que limita a inferência causal. Essas limitações podem ser superadas pelo uso de variantes genéticas [ou polimorfismos de nucleotídeo único (PNUs)] como substitutas para a exposição ao longo da vida a sono mais longo ou mais curto na randomização mendeliana (RM). A RM usa a atribuição aleatória de variantes genéticas na gametogênese, independentemente dos fatores de confusão ambientais, para obter estimativas causais dos riscos de exposição que são muito menos confusos e não são suscetíveis à causalidade reversa (16). Os estudos de associação ampla do genoma (GWAS, *genome-wide association studies*) identificaram variantes genéticas adequadas como substitutas para a duração do sono, possibilitando a realização de um teste para a hipótese de que a duração do sono é um fator de risco causal para IM. O estabelecimento de causalidade entre a duração do sono e a doença coronariana pode ter implicações importantes para intervenções direcionadas ao sono com o intuito de reduzir o risco cardiovascular.

Nós testamos se as durações de sono curta e longa estão associadas a maior risco de IM no Biobanco do Reino Unido (UKB, *UK Biobank*). Investigamos se as características do sono (sintomas de insônia, dificuldade em acordar, cochilar ou horário de sono tardio) ou a predisposição genética para DAC modificaram a associação entre a duração do sono e o IM. A análise de RM usando dados genéticos do UKB e do maior GWAS de DAC disponível publicamente (17) foi usada para avaliar evidências de causalidade.

MÉTODOS

POPULAÇÃO. O UKB é um estudo de coorte de base populacional prospectivo em andamento que incluiu

> 500.000 voluntários de 40 a 69 anos de idade entre 2006 e 2010 (18). Os participantes foram recrutados em todo o Reino Unido e registrados em um dos diversos centros de avaliação. Dos 9 milhões de indivíduos convidados a participar, 5,5% acabaram se registrando. No recrutamento basal, cada participante respondeu a um questionário padronizado e participou de uma entrevista padronizada com uma enfermeira do estudo, também sendo coletadas suas medidas antropométricas e fisiológicas (18). Foram coletados sangue, saliva e urina de cada participante.

APURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO. A duração do sono foi autodeclarada a partir de uma pergunta padronizada: “Você dorme cerca de quantas horas a cada 24 horas (incluindo cochilos)?”, com respostas em incrementos de hora em hora. Foram excluídos indivíduos que não informaram a duração de sono e com duração de sono < 4 ou > 11 h (para minimizar durações de sono implausíveis e possível confusão devido a problemas de saúde). As perguntas para avaliar outras características do sono estão listadas no Apêndice On-line.

APURAÇÃO DE DESFECHOS E COVARIÁVEIS. O IM incidente foi o desfecho primário das análises observacionais, abrangendo IM com e sem supradesnível do segmento ST fatal e não fatal. Os casos foram apurados por meio de um algoritmo UKB que combina dados de hospitalizações e registros de morte (Apêndice On-line), com todos os outros participantes presumidos como sem IM. O último IM registrado foi em 21 de fevereiro de 2016, sendo essa a data de censura usada para outros participantes se nenhuma morte ou desfecho tivesse sido registrado. Isso resultou em um seguimento médio de 7,04 anos. Foram excluídos indivíduos com revascularização coronariana autodeclarada, acidente vascular cerebral isquêmico, IM, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de próstata e câncer colorretal; as exclusões de acidente vascular cerebral e IM foram complementadas por dados de prontuários eletrônicos coletados como parte da avaliação dos desfechos do UKB. Entre as análises secundárias, estavam revascularização coronariana incidente como desfecho (com base nos códigos do banco de dados de episódios hospitalares K40-46, K49-50 e K75) (19). A menos que especificado de outra forma, todas as 32 covariáveis usadas em modelos multivariáveis foram apuradas na linha de base por meio de autodeclaração ou entrevista com a enfermeira (Apêndice On-line). Os medicamentos para dormir usados para ajuste estão listados na Tabela On-line 1.

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- DAC** = doença arterial coronariana
- ERG** = escore de risco genético
- GWAS** = estudo de associação ampla do genoma (*genome-wide association study*)
- HR** = razão de risco (*hazard ratio*)
- IC** = intervalo de confiança
- IM** = infarto do miocárdio
- IMC** = índice de massa corporal
- OR** = razão de chances (*odds ratio*)
- PNU** = Polimorfismo de nucleotídeo único
- PVI** = ponderação de variância inversa
- RM** = randomização mendeliana
- RRAM** = razão de risco ajustada multivariável
- UKB** = Biobanco do Reino Unido (*UK Biobank*)

ANÁLISES FENOTÍPICAS. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para estimar as razões de risco (HRs, *hazard ratios*) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) para IM incidente das horas de duração habitual do sono, com 7 a 8 h servindo inicialmente como um grupo de referência (mais detalhes na [Seção 4 do Apêndice On-line](#)). Relatamos modelos que são: 1) não ajustados; 2) ajustados para idade e sexo; 3) ajustados adicionalmente pelo índice de massa corporal (IMC) e pela razão cintura-quadril; e 4) totalmente ajustado, incluindo todas as covariáveis com valor de $p < 0,10$ nos modelos multivariáveis. A significância estatística da duração do sono após o ajuste multivariável orientou a criação de classificações de duração habitual do sono que agregaram indivíduos com risco semelhante atribuído à duração do sono (< 6 , 6 a 9 e > 9 h). Essas classificações foram usadas em modelos subsequentes com ajuste multivariável e são os principais resultados relatados. Para estimar o efeito independente da duração do sono, o modelo principal foi ajustado para sintomas de insônia. Em seguida, ajustamos a dificuldade em acordar, o horário do sono e o cochilo para avaliar se a associação da duração do sono com o IM é independente de outras dimensões do sono. A modelagem covariada e o tratamento de dados ausentes estão detalhados no material suplementar ([Seção 3 do Apêndice On-line](#)).

Análises envolvendo interações da duração do sono com o escore de risco genético (ERG) de DAC foram restritas a participantes não relacionados de ascendência britânica caucasiana ($n = 310.917$) que passaram nos procedimentos de controle de qualidade genômica (consulte a seção Análise genética). O ERG da DAC incluiu 68 PNUs, alcançando significância ampla do genoma em GWAS de DAC prévia, excluindo o UKB ([Tabela On-line 2](#)) (20). O ERG de cada participante do UKB foi calculado conforme descrito posteriormente no texto para análises de RM de uma amostra. Primeiro, testamos as interações multivariáveis do ERG com a duração do sono. Em seguida, estratificamos os grupos de participantes por risco genético e duração do sono desfavorável (< 6 h ou > 9 h, para maximizar a potência) e testamos associações com IM incidente; relatamos estimativas de duração favorável do sono em cada estrato de risco genético da DAC (1º quartil para baixo risco; 2º e 3º quartis para risco médio; 4º quartil para alto risco). Para avaliar a causalidade reversa da doença coronariana na duração do sono, regredimos o ERG da DAC na duração longa e curta do sono em regressões logísticas ajustadas por gênero, idade, matriz de genotipagem e 10 componentes principais de ancestralidade. Além das análises de interação genética, avaliamos as interações da duração do sono com o gênero, sintomas de insônia, dificuldade em acordar, horário do sono, cochilo, depressão, obesidade [usando pontos de corte

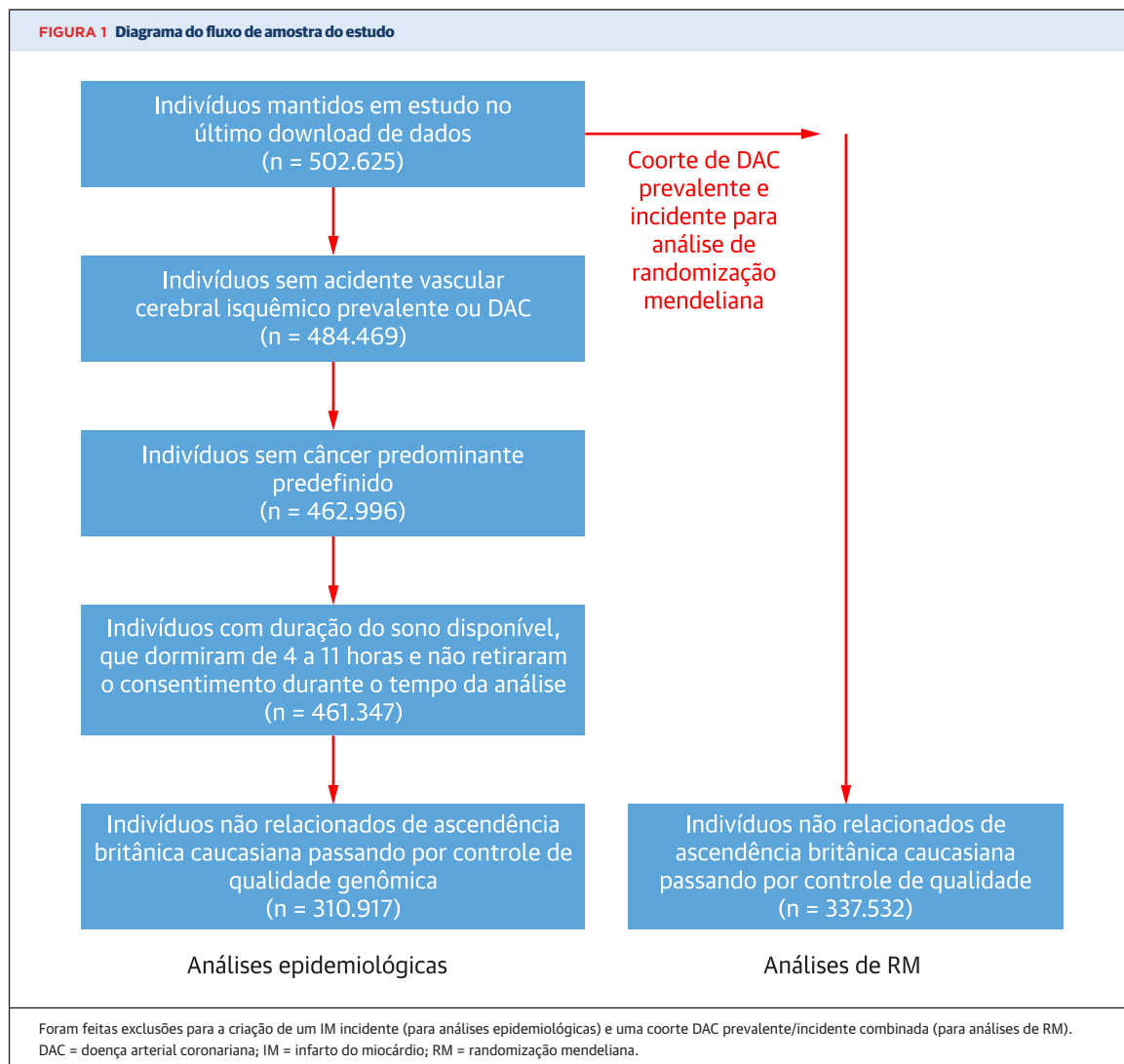
específicos de etnia (21)], hipertensão e diabetes tipo 2 ([Seção 4 do Apêndice On-line](#)).

Análises secundárias adicionaram revascularização coronária incidente ao desfecho de IM (19). Além disso, ajustamos as seguintes doenças autodeclaradas na linha de base: hipo e hipertireoidismo, enxaquecas, artrite reumatoide, osteoartrite, trombose venosa profunda e doença pulmonar obstrutiva crônica. Para determinar se a apneia do sono não diagnosticada pode ser um fator de confusão, também criamos e ajustamos uma escala de risco STOP-BANG (22) modificada para apneia do sono [retirando a pergunta “Alguém observou você parar de respirar durante o sono?” e substituindo a circunferência do pescoço pela circunferência da cintura dicotomizada até o limiar da síndrome metabólica (23)]. Nas análises de sensibilidade, excluímos os participantes com fatores de risco basais de DAC (hipertensão, diabetes, colesterol alto, uso de aspirina, angina e tabagismo) e excluímos o primeiro ano de seguimento para abordar preocupações de causalidade reversa (11). Estimamos associações sem remover participantes com durações extremas de sono (< 4 ou > 11 h). Por fim, usamos os modelos de Fine-Gray para avaliar se a inclusão do risco concorrente de morte influenciou os resultados (24).

ANÁLISE GENÉTICA. Geração de instrumentos genéticos para a duração do sono. Os procedimentos de genotipagem, controle de qualidade e imputação no UKB são descritos em outra parte (25). O GWAS em indivíduos de ascendência europeia no UKB identificou 78 PNUs associados à duração contínua do sono ($n = 446.118$), 27 PNUs associados à duração curta do sono (< 7 h; $n = 106.192$ casos/305.742 controles) e 8 PNUs associados à longa duração do sono (> 8 h; $n = 34.184$ casos/305.742 controles) ([Tabelas On-line 3 e 4](#)) (26). Nós nos referimos a um conjunto de PNUs que substituem a duração do sono como “instrumentos genéticos”. Esses instrumentos genéticos estão fortemente associados a estimativas objetivas da duração do sono em 7 dias da acelerometria ($n = 85.499$) no UKB (26).

Para minimizar o viés nas estimativas de efeito induzidas pela correlação entre PNUs, restringimos nosso instrumento genético a PNUs independentes que não estão em desequilíbrio de ligação ($R^2 < 0,1$). Analogamente à nossa análise observacional, iniciamos com amplas definições de duração curta (< 7 h) e longa (> 8 h) do sono. Não testamos o sono longo na RM devido ao número limitado de PNUs.

ANÁLISES DE RM. Este estudo de RM pode ser conceitualizado como um experimento natural pelo qual, na gametogênese, os participantes do estudo recebem variantes genéticas aleatoriamente, as quais aumentam ou diminuem a exposição a uma duração de sono mais longa ou mais curta ao longo da vida. Combinamos



essas variantes genéticas em um instrumento genético multi-PNU que se associa à duração do sono de maneira robusta e confiável. Em seguida, regredimos as associações entre PNU e IM em comparação às associações entre PNU e sono e fizemos uma metanálise de todos os PNUs no instrumento genético. Para estimativas causais válidas, a RM faz três suposições: 1) o instrumento genético está fortemente associado à exposição de interesse (nesse caso, duração do sono); 2) o instrumento genético não compartilha causas comuns com o desfecho de interesse (por exemplo, as estimativas entre PNU e sono sendo confundidas com hipercolesterolemia); e 3) o instrumento genético só influencia o desfecho apenas por meio da exposição de interesse (sem pleiotropia horizontal, por exemplo, variantes que influenciam o resultado por meio de pressão arterial mais alta) (26). Um resumo orientado clinicamente da RM está disponível em outro local (27).

Nossa análise primária de RM utilizou um desenho de duas amostras, no qual exposições e desfechos são medidos em conjuntos de dados não sobrepostos, o que minimiza a taxa de falso-positivo (27). Usamos instrumentos genéticos de duração do sono com ponderação beta como exposições e dados de desfecho de um GWAS de IM sem sobreposição de participantes ao UKB (CARDIoGRAMplusC4D; n = 43.676 casos/128.199 controles) (Seção 5 do Apêndice On-line) (17). Os participantes do GWAS eram predominantemente de ascendência europeia. Para harmonizar os efeitos com análises observacionais, o IM foi o desfecho primário na RM. Também estimamos associações de RM de duas amostras da duração do sono com DAC no CARDIoGRAMplusC4D (n = 60.801 casos/123.504 controles), as quais incluíram os seguintes desfechos: IM, síndrome coronariana aguda, angina estável crônica e estenose coronariana > 50%. A ponderação de variância inversa (PVI) de

TABELA 1 Associação da duração habitual do sono (em horas) com IM incidente no Biobanco do Reino Unido (N = 461.347)

| | Duração habitual do sono (h) | | | | | | |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| | 4 | 5 | 6 | 7 a 8 | 9 | 10 | 11 |
| Casos/pessoa-ano | 82/28.496 | 310/138.902 | 1.058/621.416 | 3.248/2.205.231 | 375/182.263 | 129/42.441 | 16/3.948 |
| Taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano | 2,88 | 2,23 | 1,70 | 1,47 | 2,06 | 3,04 | 4,05 |
| Tamanho amostral, n | 4.120 | 20.023 | 89.189 | 315.055 | 26.217 | 6.166 | 577 |
| Modelo não ajustado | 1,96 (1,57-2,43) | 1,52 (1,35-1,70) | 1,16 (1,08-1,24) | 1,00 (ref) | 1,40 (1,26-1,56) | 2,07 (1,73-2,46) | 2,78 (1,59-4,51) |
| Modelo 1: ajustado por idade e gênero | 2,12 (1,70-2,64) | 1,58 (1,40-1,77) | 1,18 (1,10-1,26) | 1,00 (ref) | 1,24 (1,10-1,37) | 1,87 (1,57-2,24) | 2,79 (1,71-4,56) |
| Modelo 2: modelo 1 + IMC e RCQ | 1,93 (1,55-2,41) | 1,48 (1,32-1,66) | 1,14 (1,06-1,22) | 1,00 (ref) | 1,18 (1,06-1,32) | 1,69 (1,42-2,02) | 2,45 (1,50-4,00) |
| Modelo 3: Ajustado a MV* | 1,34 (1,07-1,68) | 1,19 (1,06-1,35) | 1,05 (0,98-1,13) | 1,00 (ref) | 1,07 (0,96-1,19) | 1,32 (1,11-1,58) | 1,87 (1,14-3,06) |

Os valores são razões de risco (intervalos de confiança de 95%), a menos que indicado de outra forma. *As variáveis utilizadas para o ajuste foram: idade, gênero, etnia, status de tabagismo, frequência de consumo de álcool, histórico de doença cardíaca na família, estado civil, escolaridade, renda, índice de privação de Townsend, status de emprego, atividade física (equivalentes metabólicos/h-semana), assistir televisão, força de preensão, IMC, RCQ, histórico de prestador de serviços de saúde mental, ronco, uso de medicamentos para dormir, apneia do sono autodeclarada ou derivada de registro médico e insônia autodeclarada, provável diabetes tipo 2, hipertensão, uso de medicamentos para baixar a pressão arterial, histórico de colesterol alto, uso de medicamentos para baixar o colesterol e uso de aspirina.
IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; MV = multivariável; RCQ = razão cintura-quadril; ref = referência.

efeitos fixos foi a nossa principal abordagem da RM. As estimativas da característica de duração contínua do sono foram dimensionadas em horas; para isso, foi feita a multiplicação de betas por minuto e EPs por 60. As estimativas da característica de duração curta do sono foram dimensionadas conforme o aumento das chances de IM por duplicação das chances de duração curta do sono; para isso, foi feita a multiplicação da *log-odds ratio* por 0,693, conforme descrito anteriormente (28).

Para replicação, usamos dados em nível individual de participantes não relacionados do UKB de ascendência britânica caucasiana na RM de uma amostra. Aqui, o IM incluiu ataques cardíacos autodeclarados e códigos do CID para IM (conforme usado nas análises fenotípicas do IM incidente) (Seção 2 do Apêndice On-line), e a DAC incluiu IM e/ou revascularização, conforme relatado em um GWAS anterior do UKB (29) (Seção 6 do Apêndice On-line). Usamos essa definição de incidente e prevalente combinados do GWAS para de IM e DAC na RM porque, diferentemente dos estudos observacionais, não há preocupação com a ocorrência da doença que influencie a exposição. A RM representa, portanto, uma oportunidade de usar instrumentos genéticos independentemente do momento do desfecho e da avaliação basal. A soma dos alelos de risco da duração do sono multiplicada pelos tamanhos dos efeitos do GWAS foi regredida em comparação aos desfechos de IM e DAC, ajustando-se aos 10 principais componentes de ascendência, matriz de genotipagem, idade e gênero. As estimativas de efeito foram dimensionadas conforme indicado no texto anterior.

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE PARA PLEIOTROPIA, EXCEÇÕES E CONFUSÃO. Fizemos várias análises para testar a segunda suposição de RM sobre o instrumento genético não ser influenciado por confusão. Primeiro, testamos a associação do instrumento genético aos principais fatores de risco coronariano. Em seguida, criamos instrumentos genéticos do GWAS (26) ajus-

tados para IMC, insônia ou um composto de variáveis clinicamente relevantes (IMC, cochilos, índice de privação de Townsend, status de tabagismo, consumo de álcool, status de menopausa, status de emprego e apneia do sono). Também usamos estimativas de PNU do GWAS que excluíram participantes que trabalhavam por turnos ou que relataram uma série de doenças basais prevalentes (incluindo doença coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico).

Fizemos várias análises para testar a terceira hipótese de RM sobre o instrumento genético só influenciar o desfecho por meio da duração do sono e não por meio de vias pleiotrópicas. Na RM de duas amostras, foram usadas PVI de efeitos aleatórios, mediana ponderada (30), MR Egger (31), MR-PRESSO (*Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier/Soma e Exceção Residual da Pleiotropia de Randomização Mendeliana*) (32), MR-RAPS (não publicado: Zhao, Wang, Hemani, et al., ArXiv 2019) e corte manual de PNUs pleiotrópicos associados a fatores de risco cardiometabólicos como análises de sensibilidade para confusão genética por meio de pleiotropia (Seção 5 do Apêndice On-line). Devido ao poder reduzido nessas análises de sensibilidade de RM, nos casos em que os resultados da análise de sensibilidade de RM diferiam entre os desfechos do IM e da DAC, concordamos em seguir os resultados do GWAS da DAC, porque ele incluía ~17.000 casos a mais do que o GWAS do IM (Seção 5 do Apêndice On-line). Examinamos gráficos de exclusão única para identificar PNUs de exclusão. Para análises de sensibilidade de RM de uma amostra, usamos um ERG não ponderado e o estimador da função de controle (Seção 5 do Apêndice On-line).

Um limiar de significância bicaudal de $0,05/2 = 0,025$ foi usado para todas as análises, exceto para as análises de interação, nas quais usamos um alfa ajustado por Bonferroni de $0,05/11 = 0,0045$ para verificar múltiplas comparações. As análises foram realizadas no software R, versão 3.3 (R Foundation for Statistical Computing,

TABELA 2 Associação da duração habitual do sono com o IM incidente por categoria de duração do sono (N = 461.347)

| | Duração habitual do sono (h) | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------|
| | < 6 | 6 a 9 | >9 |
| Total de casos/pessoa-ano | 392/167.398 | 4.681/3.008.910 | 145/46.389 |
| Taxas de incidência por 1.000 pessoas-ano | 2,34 | 1,56 | 3,13 |
| Total de tamanho amostral, n | 24.143 | 430.461 | 6.743 |
| Análises primárias | | | |
| Modelo não ajustado | 1,51 (1,36-1,67) | 1,00 (ref) | 2,01 (1,71-2,37) |
| Modelo 1: ajustado por idade e gênero | 1,58 (1,43-1,76) | 1,00 (ref) | 1,85 (1,56-2,18) |
| Modelo 2: modelo 1 + IMC e razão cintura-quadril | 1,49 (1,34-1,65) | 1,00 (ref) | 1,68 (1,42-1,98) |
| Modelo 3: Ajustado a MV* | 1,20 (1,07-1,33) | 1,00 (ref) | 1,34 (1,13-1,58) |
| Análises secundárias | | | |
| Modelagem de covariáveis contínuas usando termos lineares e quadráticos [†] | 1,19 (1,07-1,33) | 1,00 (ref) | 1,34 (1,13-1,58) |
| Controle de comorbidades basais adicionais [‡] | 1,18 (1,06-1,32) | 1,00 (ref) | 1,32 (1,12-1,57) |
| Coorte de baixo risco (n = 266.455) [§] | | | |
| Total de casos/pessoa-ano | 103/80.650 | 1.506/1.770.536 | 35/19.765 |
| Total de tamanho amostral, n | 11.551 | 252.054 | 2.850 |
| Ajustado a MV | 1,37 (1,12-1,67) | 1,00 (ref) | 1,62 (1,15-2,27) |
| Análise de tempo de atraso (n = 460.232) | | | |
| Total de casos/pessoa-ano | 353/167.354 | 4.208/3.008.364 | 128/46.369 |
| Total de tamanho amostral, n | 24.062 | 429.466 | 6.704 |
| Ajustado a MV | 1,19 (1,06-1,33) | 1,00 (ref) | 1,31 (1,10-1,57) |

Os valores são razões de risco (intervalo de confiança de 95%), a menos que indicado de outra forma. *As variáveis usadas para o ajuste foram idade, gênero, etnia, status de tabagismo, frequência de consumo de álcool, histórico familiar de doença cardíaca, estado civil, escolaridade, renda, índice de privação de Townsend, status de emprego, atividade física (equivalentes metabólicos/h-semana), assistir televisão, força de preensão, IMC, razão cintura-quadril, histórico de prestador de serviços de saúde mental, ronco, apneia do sono autodeclarada/prontuário médico, insônia autodeclarada, provável diabetes tipo 2, hipertensão, histórico de colesterol alto e uso de: anti-hipertensivo, medicamento para colesterol, aspirina ou medicamento para dormir. †Modelo 3 com quintis substituídos por termos lineares e quadráticos para covariáveis contínuas. ‡Condições crônicas adicionais: hipotireoidismo, hipertireoidismo, enxaqueca, artrite reumatoide, osteoartrite, trombose venosa profunda e doença pulmonar obstrutiva crônica. §Participantes excluídos com hipertensão basal, colesterol alto, provável diabetes tipo 2, angina autodeclarada, fumantes atuais ou uso de anti-hipertensivos, medicamentos para colesterol ou aspirina. ||O seguimento foi iniciado 1 ano após o registro, com exclusão de óbitos ou infartos do miocárdio ocorridos durante o primeiro ano. Abreviaturas conforme a Tabela 1.

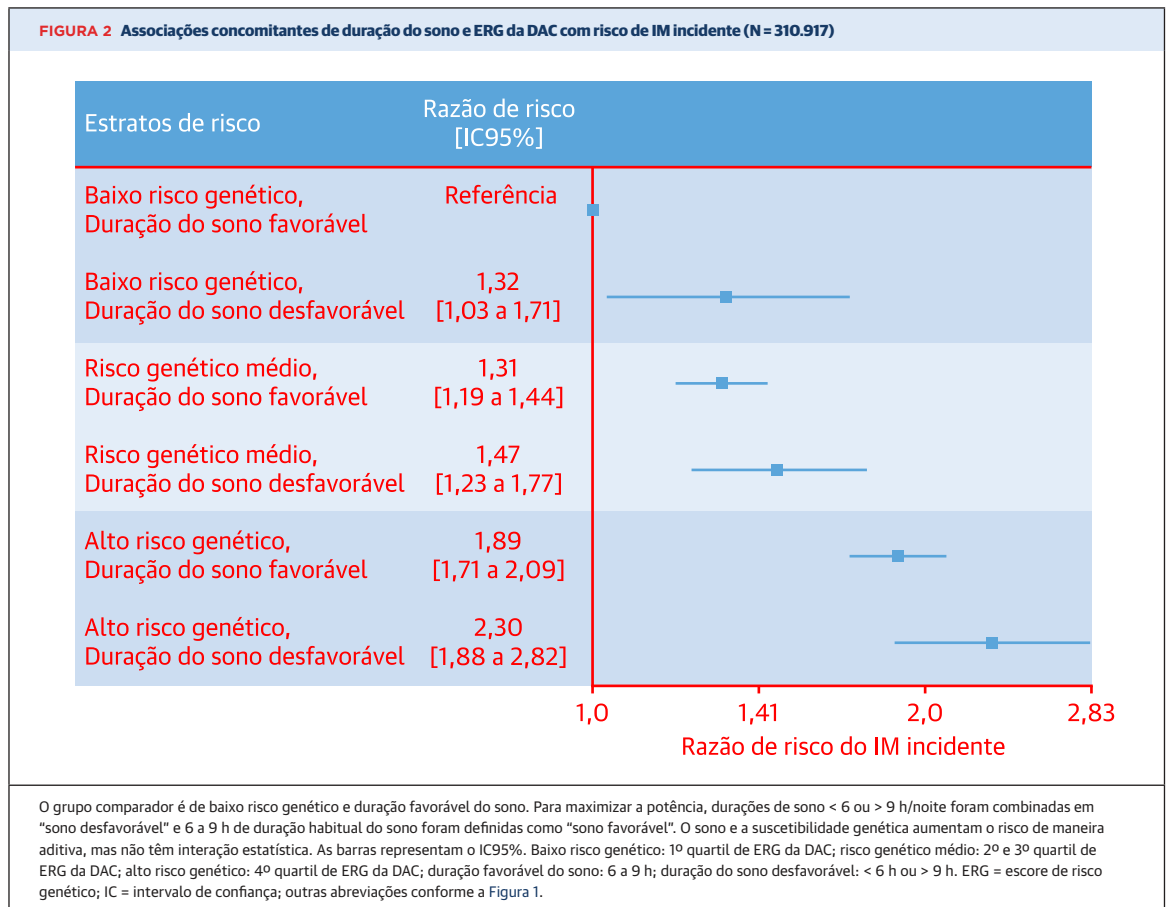
Viena, Áustria), e o pacote TwoSampleMR foi utilizado para análises de RM (33).

RESULTADOS

DURAÇÃO DO SONO E IM INCIDENTE. A amostra analítica para a análise de coorte prospectiva incluiu 461.347 participantes, com 5.218 IM incidentes durante um seguimento médio de 7,04 anos (intervalo interquartil: 6,33 a 7,74 anos) (Figura 1). As características basais durante as horas de duração do sono são mostradas na Tabela On-line 5. Os participantes que dormiam regularmente de 7 a 8 h apresentaram maior propensão a estarem empregados e a relatarem uma excelente saúde autodeclarada, além de apresentarem menor propensão a relatar histórico de tabagismo, depressão, colesterol alto ou hipertensão. A Tabela On-line 6 compara características de participantes excluídos com as de participantes incluídos.

Nas análises ajustadas por idade e gênero, os participantes que dormiram < 7 h ou > 8 h apresentaram um risco significativamente maior de IM, e os tamanhos dos efeitos entre os estratos da duração do sono foram consistentes com uma associação dose-dependente (Tabela 1). Após o ajuste multivariável, as durações do sono de 4, 5, 10 e 11 h permaneceram independentemente

associadas ao IM incidente (Tabela 1). Assim, classificamos 6, 7, 8 e 9 h no grupo referente para análises observacionais subsequentes. Sono curto e longo foram consistentemente associados ao IM incidente após razão de risco ajustada multivariável completa (RRAM) (RRAM < 6 h = 1,20; IC95%: 1,07 a 1,33; p = 0,001; RRAM > 9 h = 1,34; IC95%: 1,13 a 1,58; p = 0,0006) (Tabela 2). Não foram encontradas evidências para a modificação do efeito da associação da duração do sono com o IM (Tabela On-line 7). Os resultados foram robustos em análises de sensibilidade e secundárias (Tabela 2), sendo semelhantes ao incluir a revascularização coronariana no desfecho (RRAM < 6 h = 1,12; IC95%: 1,03 a 1,23; RRAM > 9 h = 1,25; IC95%: 1,08 a 1,44) (Tabela On-line 8) e não sendo alterados nos modelos Fine-Gray que tratam a morte como um risco concorrente. As associações foram semelhantes nas análises que não impunham um corte na duração do sono (Tabelas On-line 9 e 10). Os efeitos da duração do sono persistiram com o controle de outras características e distúrbios do sono e não foram influenciados pelo controle de uma escala de risco STOP-BANG modificada para apneia do sono (Tabela On-line 11). Comparada a indivíduos sem insônia com sono de 6 a 9 h, a duração concomitante do sono curto e os sintomas frequentes de insônia foram associados a um risco 30% maior de IM (RRAM: 1,30;



IC95%: 1,15 a 1,47). Em relação aos indivíduos com duração do sono favorável (6 a 9 h) e com menor dificuldade para acordar, aos indivíduos com duração do sono desfavorável (< 6 h ou > 9 h) e que relataram que o ato de acordar "não é nada fácil" apresentaram um risco 81% maior de IM incidente (RRAM: 1,81; IC95%: 1,42 a 2,31).

INTERAÇÃO ENTRE RISCO GENÉTICO DE DAC E DURAÇÃO DO SONO NO RISCO DE IM INCIDENTE.

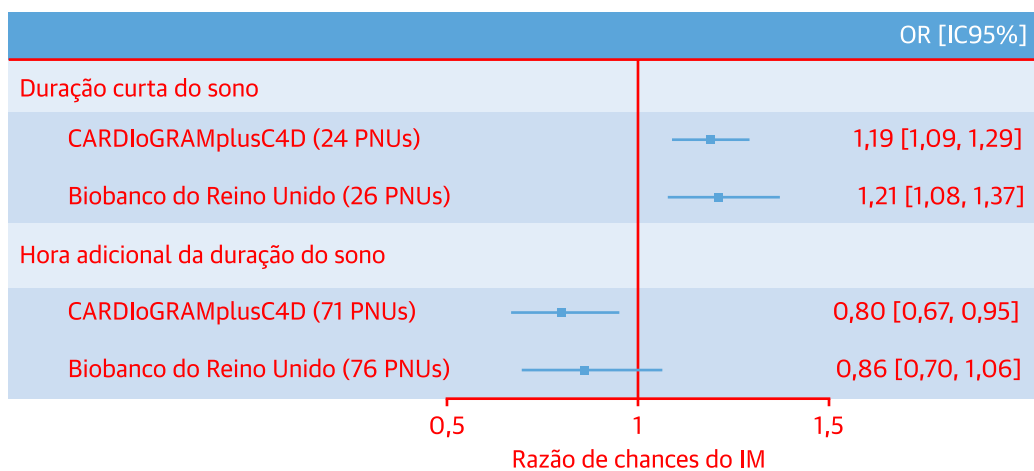
O ERG da DAC foi associado ao aumento do risco de IM incidente (n = 310.917, casos = 3.513; HR ajustada para 1 aumento do DP = 1,31; IC95%: 1,27 a 1,35; Q4 vs. Q1 HR: 1,91; IC95%: 1,74 a 2,10). Não houve evidência de interação entre a duração habitual de sono curta ou longa com o ERG, sugerindo contribuições independentes da predisposição genética e duração do sono para o risco de IM (p = 0,13 e 0,14, respectivamente). Comparado a indivíduos com 6 a 9 h de sono e baixo risco genético (menor risco genético de 25%), ter duração do sono desfavorável (< 6 ou > 9 h) e alto risco genético (alto risco genético de 25%) foi associado a um risco 130% maior de IM (RRAM: 2,30; IC95%: 1,88 a 2,82) (Figura 2). As estimativas pontuais foram consistentes com uma as-

sociação cardioprotetora de duração do sono favorável com alto risco genético de DAC (RRAM_{duração do sono favorável}: 0,82; IC95%: 0,68 a 0,998; p = 0,048) (Tabela On-line 12). Não houve associação entre o ERG da DAC e a duração do sono curta (p = 0,21) ou longa (p = 0,95).

RM DA DURAÇÃO DO SONO EM COMPARAÇÃO AO IM. As estimativas de PVI na RM de duas amostras foram consistentes com um efeito causal da duração curta de sono no IM [odds ratio (OR)_{por h adicional de sono}: 0,80; IC95%: 0,67 a 0,95; p = 0,013; OR_{sono breve}: 1,19; IC95%: 1,09 a 1,29; p = 4,2e-04] (Figure 3). Resultados semelhantes foram observados com DAC em duas amostras de RM (OR_{por h adicional de sono}: 0,79; IC95%: 0,68 a 0,92; p = 3,20e-03; OR_{sono breve}: 1,24; IC95%: 1,11 a 1,38; p = 1,79e-06) (Tabela On-line 13).

As análises de RM de uma amostra foram restritas a 337.532 participantes não relacionados do UKB de ascendência britânica caucasiana (n = 17.157 casos/320.375 controles). Nós observamos efeitos causais semelhantes para menor duração do sono no IM (OR_{por h adicional de sono}: 0,86; IC95%: 0,70 a 1,06; p = 0,17; OR_{sono breve}: 1,21; IC95%: 1,08 a 1,37; p = 1,47e-03) (Figura 3). A sobreposição dos intervalos de confiança para as estimativas de instru-

FIGURA 3 Estimativas de RM da duração de sono curta e contínua em comparação a IM no CARDioGRAMplusC4D e UKB



No CARDioGRAMplusC4D, havia n = 43.676 casos/128.199 controles; e no UKB, havia n = 12.111 casos/325.421 controles. Os resultados de RM de duas amostras refletem associações ponderadas por variância inversa de efeitos fixos com risco de IM. Os resultados de RM de uma amostra refletem a associação do instrumento genético do sono ponderado com o risco de IM, usando dados de nível individual do UKB. Associações de curta duração do sono refletem o aumento do risco de IM concomitante com uma duplicação nas chances de curta duração do sono. Associações de duração contínua do sono refletem o efeito de aumento da duração do sono em 1 h. CARDioGRAMplusC4D = *Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis plus Coronary Artery Disease Genetics Consortium*/Ampla Replicação e Metanálise do Genoma da Doença Arterial Coronariana mais Consórcio Genético da Doença Arterial Coronariana; OR = razão de chances (*odds ratio*); PNU = polimorfismo de nucleotídeo único; UKB = Biobanco do Reino Unido (*UK Biobank*); outras abreviações conforme as Figuras 1 e 2.

mentos genéticos de duração contínua do sono no UKB foi provavelmente motivada por baixa potência, uma vez que as estimativas para DAC (tamanho amostral n = 17.157 casos/320.375 controles) não se sobrepuseram ao nulo (OR: 0,81; IC95%: 0,68 a 0,97; p = 0,02) (Figura On-line 1). Resultados de análises não ponderadas e do estimador da função de controle (OR_{por h adicional de sono}: 0,84; IC95%: 0,67 a 1,04) eram semelhantes.

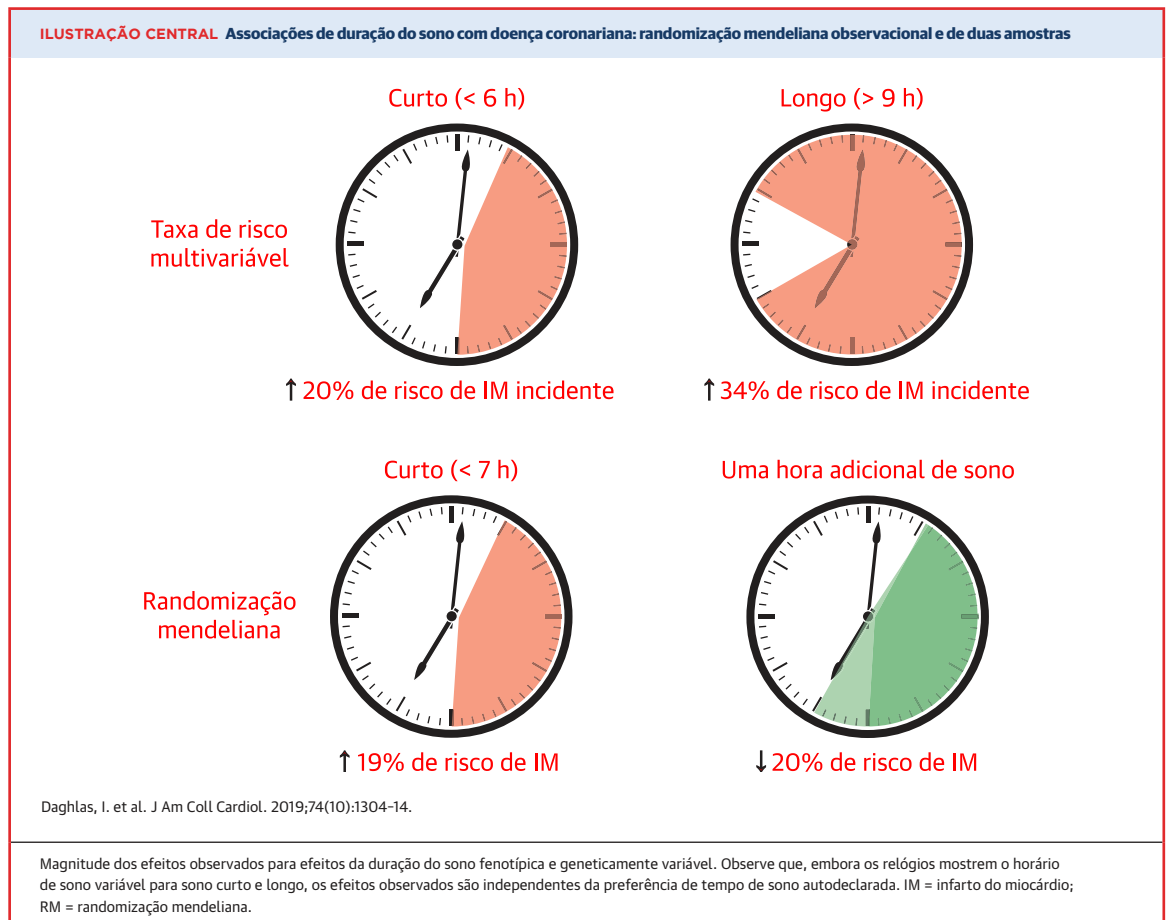
ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE RM. O instrumento genético foi associado ao IMC (Tabela On-line 14), o que é consistente com um papel de confusão ou mediação do IMC. O uso de um instrumento genético ajustado para o IMC em duas amostras de RM não influenciou os resultados (OR_{por h adicional de sono}: 0,81; IC95%: 0,65 a 0,99) (Tabela On-line 15). Resultados semelhantes foram obtidos usando um instrumento que controla insônia e uma variedade de características de estilo de vida (Tabela On-line 15). Para abordar ainda mais a confusão das associações entre PNU e sono por ocupação ou doença prevalente, usamos um instrumento genético do GWAS, excluindo trabalhadores por turnos ou participantes com uma variedade de doenças prevalentes, incluindo acidente vascular cerebral e doença coronariana; isso também produziu estimativas com efeito semelhante (Tabela On-line 15).

As análises de sensibilidade que testam violações da terceira hipótese de RM foram consistentes com a análise primária, indicando que a pleiotropia provavelmente

não estava gerando resultados (Tabela On-line 13). O teste de interceptação de MR Egger para pleiotropia horizontal não foi significativo (p_{sono contínuo} = 0,23; p_{sono curto} = 0,22). Uma única variante distorceu consideravelmente a mediana ponderada e as estimativas de MR Egger, e os efeitos ficaram mais de acordo com as estimativas de PVI quando esse valor externo foi removido (Tabela On-line 13). A análise de exclusão não revelou PNUs de exclusão levando a associações de PVI (Figuras On-line 2 a 5).

DISCUSSÃO. Nessa primeira análise de RM da duração do sono e da doença coronariana, identificamos um efeito potencialmente causal da duração curta do sono sobre o IM. A análise observacional prospectiva identificou uma contribuição dose-dependente da duração curta e longa do sono habitual em relação ao risco de IM independente de numerosos fatores de confusão e características do sono. Sintomas concomitantes de insônia e dificuldade em acordar exacerbaram esse risco. Duração do sono favorável protegeu contra IM, independentemente da predisposição genética individual à doença coronariana. No total, nossos resultados destacam o sono como um fator de risco modificável e potencialmente causal para IM, independentemente do risco herdado e de outras características do sono. Esses achados estão resumidos na Ilustração Central.

RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA. As análises de RM foram consistentes com umnexo de causalidade entre



menor duração do sono e IM, sendo robustas a inúmeras análises de sensibilidade para confusão, pleiotropia horizontal e causalidade reversa. Dado que a RM é, *a priori*, menos suscetível à confusão e causalidade reversa, esses resultados fornecem evidências de alta qualidade que corroboram a duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para IM. Uma forte base mecanicista corrobora esses achados, triangulados (34) com nossos achados observacionais prospectivos robustos, com vias que incluem doenças metabólicas (5), função simpática desarranjada (5) e função endotelial comprometida (9). A comparação direta de estimativas genéticas com as observacionais é limitada, uma vez que a variação genética herdada influencia as exposições ao longo da vida, enquanto as associações observacionais capturam fenótipos em um ponto da vida. Isso provavelmente explica por que a RM demonstrou um efeito < 7 h de duração do sono por noite, enquanto as análises observacionais apresentaram uma associação < 6 h/noite. Essa evidência causal é oportuna, pois trabalhos recentes demonstraram que a extensão do sono para dormidores curtos é uma intervenção viável (35). No

entanto, ensaios clínicos randomizados de extensão do sono serão o teste de causalidade mais rigoroso.

ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICAS. A segunda grande contribuição é a descoberta de que uma duração saudável do sono atenua o risco de IM, mesmo entre aqueles com alta suscetibilidade genética. Isso está de acordo com trabalhos anteriores, mostrando que um estilo de vida saudável pode mitigar o risco herdado à DAC (15), com nossos resultados estendendo esse achado para a saúde do sono. Por fim, mostramos que a associação da duração do sono com o IM foi independente de todas as outras características do sono e aumentava de maneira aditiva o risco quando em presença de comorbidade com distúrbios do sono. Não houve evidência de interação entre as características do sono, o que implica que os efeitos das características individuais do sono no risco coronariano não são alterados pela presença ou ausência de outras características do sono. Isso apresenta uma consistência geral com o trabalho anterior (13), no entanto, não replicamos uma interação relatada anteriormente entre qualidade do sono e duração do sono (11).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Confusão residual e causalidade reversa explicam potencialmente as associações observacionais, mas têm um efeito menor nas análises de RM. Por exemplo, embora a apneia do sono seja um fator de risco para DAC, sua prevalência no UKB é menor do que em estudos anteriores e, provavelmente, é avaliada de maneira incompleta (36). No entanto, o ajuste para uma escala de risco de apneia do sono STOP-BANG modificada não influenciou os resultados. Como evidência contra a causalidade reversa, o ERG da DAC não foi associado à duração do sono, e os resultados das análises de tempo de latência permaneceram praticamente inalterados. Os resultados das análises de sensibilidade de RM usando o GWAS de duração do sono com exclusões de comorbidades basais também indicaram que é improvável que nossas estimativas causais apresentem viés por confusão ou causalidade reversa. Outras limitações incluem o uso de informações autodeclaradas em vez de uma avaliação objetiva da duração do sono (37) e a seleção de participantes relativamente saudáveis no UKB, o que pode induzir a viés de colisão (38). Não tivemos informações sobre a perda de participantes no seguimento (por exemplo, emigração), o que pode ter levado a uma classificação incorreta de casos como controle. Se não diferenciado, esse erro de medição provavelmente enviesaria os resultados em direção ao nulo. Por fim, a generalização das análises genéticas é limitada a indivíduos de ascendência europeia.

CONCLUSÕES

No total, a triangulação da RM e as análises observacionais corroboram a curta duração do sono como um fator de risco potencialmente causal para o IM, e uma

duração saudável do sono pode mitigar o risco de IM entre aqueles com alto risco genético.

AGRADECIMENTOS. Esta pesquisa foi realizada usando o UK Biobank Resource (aplicação 6818). Os autores agradecem aos funcionários e participantes do Biobanco do Reino Unido e da equipe de Genética do Sono e de Cronótipos do Biobanco do Reino Unido. Também agradecem aos grupos a seguir, que disponibilizaram estatísticas resumidas ao público para análise: C4D (*Coronary Artery Disease Genetics Consortium/Consortório de Genética de Doenças das Artérias Coronárias*) e CARDIoGRAM (*Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis/Ampla Replicação e Meta-análise do Genoma da Doença Arterial Coronariana*).

CORRESPONDÊNCIA. Dra. Céline Vetter, Department of Integrative Physiology, University of Colorado at Boulder, 1725 Pleasant Street, Ramaley N368, 354 UCB, Boulder, Colorado, EUA, 80309-0354. E-mail: celine.vetter@colorado.edu. Twitter: @iyas_daghlas, @DrCelineVetter.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. A curta duração do sono aumenta o risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, e a duração saudável do sono pode ser cardioprotetora para pessoas com predisposição genética para doença coronariana.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Pesquisas futuras devem investigar se intervenções para prolongar o sono podem ajudar a prevenir eventos coronarianos em dormidores curtos com fatores de risco cardíacos.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Insufficient Sleep Is a Public Health Epidemic. Available at: <http://www.acccqsleeplabs.com/wp-content/uploads/2014/10/CDC-report.pdf> (2014). Accessed August 2, 2019.
- F.P. Cappuccio, D. Cooper, L. Delia, P. Strazzullo, M.A. Miller. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 1484-1492.
- M. Jike, O. Itani, N. Watanabe, D.J. Buysse, Y. Kaneita. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*, 39 (2018), pp. 25-36.
- O. Itani, M. Jike, N. Watanabe, Y. Kaneita. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*, 32 (2017), pp. 246-256.
- K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354 (1999), pp. 1435-1439.
- Y. Wu, L. Zhai, D. Zhang. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med*, 15 (2014), pp. 1456-1462.
- S. Cassidy, J.Y. Chau, M. Catt, A. Bauman, M.I. Trenell. Cross-sectional study of diet, physical activity, television viewing and sleep duration in 233 110 adults from the UK Biobank; the behavioural phenotype of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMJ Open*, 6 (2016), Article e010038.
- H.K. Meier-Ewert, P.M. Ridker, N. Rifai, et al. Effect of sleep loss on C-Reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 43 (2004), pp. 678-683.
- M.H. Hall, S. Mulukutla, C.E. Kline, et al. Objective sleep duration is prospectively associated with endothelial health. *Sleep*, 40 (2017), p. zsw003.
- D.J. Buysse. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*, 37 (2014), pp. 9-17.
- M.P. Hoevenaer-Blom, A.M.W. Spijkerman, D. Kromhout, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*, 34 (2011), pp. 1487-1492.
- K.L. Knutson, M. von Schantz. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*, 35 (2018), pp. 1045-1053.

13. S.M. Bertisch, B.D. Pollock, M.A. Mittleman, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*, 41 (2018), p. A213.
14. N. Tanabe, H. Iso, N. Seki, et al. Daytime napping and mortality, with a special reference to cardiovascular disease: the JACC study. *Int J Epidemiol*, 39 (2010), pp. 233-243.
15. A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl J Med*, 375 (2016), pp. 2349-2358.
16. G. Davey Smith, S. Ebrahim. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*, 32 (2003), pp. 1-22.
17. M. Nikpay, A. Goel, H.-H. Won, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*, 47 (2015), pp. 1121-1130.
18. C. Sudlow, J. Gallacher, N. Allen, et al. UK Biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*, 12 (2015), pp. 1-10.
19. K. Smolina, F.L. Wright, M. Rayner, M.J. Goldacre. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual. Outcomes*, 5 (2012), pp. 532-540.
20. P. Natarajan, R. Young, N.O. Stitzel, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation*, 135 (2017), pp. 2091-2101.
21. U.E. Ntuk, J.M.R. Gill, D.F. Mackay, N. Sattar, J.P. Pell. Ethnic-specific obesity cutoffs for diabetes risk: cross-sectional study of 490,288 UK Biobank participants. *Diabetes Care*, 37 (2014), pp. 2500-2507.
22. F. Chung, B. Yegneswaran, P. Liao, et al. STOP questionnaire. *Anesthesiology*, 108 (2008), pp. 812-821.
23. L. Ben-Noun, A. Laor. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol*, 11 (2006), pp. 14-20.
24. J.P. Fine, R.J. Gray. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*, 94 (1999), p. 496.
25. C. Bycroft, C. Freeman, D. Petkova, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, 562 (2018), pp. 203-209.
26. H.S. Dashti, S.E. Jones, A.R. Wood, et al. Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nat Commun*, 10 (2019), p. 1100.
27. N.M. Davies, M.V. Holmes, G. Davey Smith. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*, 362 (2018), p. k601.
28. S. Burgess, J.A. Labrecque. Mendelian randomization with a binary exposure variable: interpretation and presentation of causal estimates. *Eur J Epidemiol*, 33 (2018), pp. 947-952.
29. D. Klarin, Q.M. Zhu, C.A. Emdin, et al. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Publ Gr*, 49 (2017), pp. 1392-1397.
30. J. Bowden, G. Davey Smith, P.C. Haycock, S. Burgess. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator. *Genet Epidemiol*, 40 (2016), pp. 304-314.
31. J. Bowden, G.D. Smith, S. Burgess. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol*, 44 (2015), pp. 512-525.
32. M. Verbanck, C.-Y. Chen, B. Neale, R. Do. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet*, 50 (2018), pp. 693-698.
33. G. Hemani, J. Zheng, B. Elsworth, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*, 7 (2018), Article e34408.
34. D.A. Lawlor, K. Tilling, G.D. Smith. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol*, 45 (2016), pp. 1866-1886.
35. H.K. Al Khatib, W.L. Hall, A. Creedon, et al. Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: a potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*, 107 (2018), pp. 43-53.
36. N.M. Punjabi. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5 (2008), pp. 136-143.
37. K.A. Matthews, S.R. Patel, E.J. Pantescio, et al. Similarities and differences in estimates of sleep duration by polysomnography, actigraphy, diary, and self-reported habitual sleep in a community sample. *Sleep Health*, 4 (2018), pp. 96-103.
38. A. Fry, T.J. Littlejohns, C. Sudlow, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with the general population. *Am J Epidemiol*, 186 (2017), pp. 1026-1034.

PALAVRAS-CHAVE doença arterial coronariana, duração do sono, escore de risco genético, infarto do miocárdio, randomização mendeliana, Biobanco UK

APÊNDICE Para acesso a seção de Métodos expandida, figuras e tabelas suplementares, confira a versão *on-line* deste artigo.