



ARTIGO ORIGINAL

Improvement of autism spectrum disorder symptoms in three children by using gastrin-releasing peptide^{☆,☆☆}



Michele Michelin Becker^{a,*}, Cleonice Bosa^b, Vera Lorentz Oliveira-Freitas^c, José Roberto Goldim^c, Lygia Ohlweiler^a, Rafael Roesler^d, Gilberto Schwartzmann^e e Rudimar dos Santos Riesgo^f

^a Departamento de Pediatria, Unidade de Neuropediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Departamento de Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Departamento de Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^e Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^f Departamento de Pediatria, Unidade de Neuropediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 31 de julho de 2015; aceito em 12 de agosto de 2015

KEYWORDS

Gastrin-releasing peptide receptor;
Neuropeptides;
Autism;
Autism spectrum disorder

Abstract

Objective: To evaluate the safety, tolerability and potential therapeutic effects of gastrin-releasing peptide in three children with autistic spectrum disorder.

Methods: Case series study with the intravenous administration of gastrin-releasing peptide in the dose of 160 pmol/kg for four consecutive days. To evaluate the results, parental impressions the Childhood Autism Rating Scale (CARS) and the Clinical Global Impression (CGI) Scale. Each child underwent a new peptide cycle after two weeks. The children were followed for four weeks after the end of the infusions.

Results: The gastrin-releasing peptide was well tolerated and no child had adverse effects. Two children had improved social interaction, with a slight improvement in joint attention and the interaction initiatives. Two showed reduction of stereotypes and improvement in verbal language. One child lost his compulsion to bathe, an effect that lasted two weeks after each infusion cycle. Average reduction in CARS score was 2.8 points. CGI was “minimally better” in two children and “much better” in one.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.012>

☆ Como citar este artigo: Becker MM, Bosa C, Oliveira-Freitas VL, Goldim JR, Ohlweiler L, Roesler R, et al. Improvement of autism spectrum disorder symptoms in three children by using gastrin-releasing peptide. J Pediatr (Rio J). 2016;92:302–6.

☆☆ Estudo vinculado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: michelemb@terra.com.br (M.M. Becker).

PALAVRAS-CHAVE

Receptor do peptídeo liberador de gastrina;
Neuropeptídios;
Autismo;
Transtorno do espectro autista

Conclusions: This study suggests that the gastrin-releasing peptide is safe and may be effective in improving key symptoms of autism spectrum disorder, but its results should be interpreted with caution. Controlled clinical trials—randomized, double-blinded, and with more children—are needed to better evaluate the possible therapeutic effects of gastrin-releasing peptide in autism.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Melhoria nos sistemas do transtorno do espectro autista em três crianças, utilizando peptídeo liberador de gastrina

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança, a tolerabilidade e os possíveis efeitos terapêuticos do peptídeo liberador de gastrina em três crianças com transtorno do espectro autista.

Métodos: Estudo de casuística com administração intravenosa de peptídeo liberador de gastrina na dose de 160 pmol/kg por quatro dias consecutivos. Para avaliar os resultados, foram usadas a impressão dos pais, a Escala de Classificação de Autismo na Infância (CARS) e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI). Cada criança foi submetida a novo ciclo de peptídeo após duas semanas. As crianças foram acompanhadas por quatro semanas após o término das infusões.

Resultados: O peptídeo liberador de gastrina foi bem tolerado e nenhuma criança apresentou efeitos adversos. Duas crianças apresentaram melhoria na interação social, com melhoria na atenção compartilhada e nas iniciativas de interação. Duas mostraram redução dos estereótipos e melhoria na linguagem verbal. Uma criança perdeu sua compulsão por banhos, efeito que durou duas semanas após cada ciclo de infusão. A redução média no escore da CARS foi de 2,8 pontos. Quanto à CGI, os resultados foram “minimamente melhor em duas crianças” e “muito melhor” em uma.

Conclusões: Este estudo sugere que o peptídeo liberador de gastrina é seguro e pode ser efetivo na melhoria dos principais sintomas do transtorno do espectro autista, porém seus resultados devem ser interpretados com cautela. Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cegos e com maior número de crianças são necessários para melhor avaliar os possíveis efeitos terapêuticos do peptídeo liberador de gastrina sobre o autismo.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

O autismo é um transtorno invasivo do desenvolvimento caracterizado por comprometimento grave da socialização recíproca, problemas qualitativos na comunicação e comportamento repetitivo ou incomum.¹ A estimativa atual da prevalência do autismo é de uma para cada 66 crianças.² O diagnóstico é clínico e, até o momento, não há tratamento específico.³ Estudos neuroquímicos, neuropatológicos, de neuroimagem e genéticos sugerem desorganização dos neurônios corticais e desconectividade cerebral determinada por fatores genéticos e ambientais.⁴

Nos últimos anos, os efeitos dos peptídeos endócrinos, inclusive o GRP, sobre o sistema nervoso central (SNC) foram investigados.⁵ O GRP é liberado por neurônios glutamatergicos e age como um neurotransmissor que regula a excitabilidade neuronal.⁶⁻⁸ No cérebro, o receptor do peptídeo liberador de gastrina (GRPR) tem alta expressão nas regiões do cérebro relacionadas à função cognitiva e ao processamento emocional, como hipocampo dorsal e amígdala basolateral.⁶⁻⁹ Estudos experimentais mostram que o bloqueio farmacológico do GRPR em ratos neonatos leva à redução na preferência pelo odor materno e ao desenvolvimento de déficits tardios e permanentes na interação social, um comportamento compatível com modelos animais de autismo.¹⁰⁻¹²

Neste estudo experimental, o GRP foi administrado de forma intravenosa em três crianças com autismo para testar sua segurança, tolerabilidade e seus possíveis efeitos terapêuticos sobre os sintomas do TEA. Até onde sabemos, este é o primeiro relato de uso de GRP em humanos com autismo.

Métodos

Crianças com autismo diagnosticadas de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª Edição – Revisão de Texto (DSM-IV-TR),¹³ entre três e 18 anos, foram consideradas adequadas para inclusão. Os critérios de exclusão foram transtornos clínicos graves, transtornos psiquiátricos, aumento na produção de ácido no sistema gastrointestinal, autismo secundário e alterações na medicação ou em outros tratamentos durante as quatro semanas anteriores. Os pais assinaram os formulários de consentimento informado e se comprometeram a manter o tratamento atual inalterado durante o período do estudo.

A amostra foi selecionada por conveniência a partir das crianças na Clínica de ASD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil. As primeiras três crianças que atenderam aos critérios acima mencionados foram selecionadas.

O GRP foi administrado a uma dose de 160 pmol/kg por infusão intravenosa contínua por mais de 30 minutos. Os pacientes foram observados por uma hora após a infusão.

Os sinais vitais foram monitorados (pressão sanguínea arterial e frequência cardíaca) a cada 15 minutos. Foram buscados efeitos adversos. Depois, a família do paciente foi orientada a voltar à rotina diária normal. Cada criança recebeu infusões em quatro dias consecutivos.

Os resultados foram avaliados em toda a Escala de Classificação de Autismo na Infância (CARS) e escala de Impressão Clínica Global (CGI), ambas administradas no dia anterior ao início do tratamento com GRP e no último dia da infusão. A CARS foi traduzida e validada para uso no Brasil por Pereira et al. em 2008.¹⁴

Cada criança foi submetida a um segundo ciclo de infusões após um intervalo de duas semanas, para testar as relações de causa-efeito, e, então, foram acompanhadas semanalmente por quatro semanas. O intervalo de duas semanas foi escolhido com base na duração das melhorias objetivas observada no primeiro caso.

As crianças tomaram omeprazol oral durante o estudo para prevenir quaisquer efeitos adversos de estímulo da produção de ácido no trato gastrointestinal.

O GRP humano usado foi sintetizado pela Biopetide CO (Biotipe CO Inc; CA, EUA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa do HCPA (número do projeto 11-0277).

Relatos de caso

Caso 1

G é um menino de quatro anos. É uma criança agitada, aparenta ter uma energia ilimitada, é teimoso, não aceita ouvir "não" e quando é contrariado ataca a si mesmo com golpes na cabeça, porém não é agressivo com outras pessoas. Prefere ficar sozinho e não busca interação social. Quando pessoas que conhece tentam interagir com ele, esporadicamente faz contato visual e tem graves problemas com atenção compartilhada. Caso pessoa que não conhece tente interagir com ele, manifesta-se de forma indiferente. G mostra movimentos estereotipados, anda na ponta dos pés e esporadicamente aponta para seu nariz. Ele se interessa apenas por seus carros de brinquedo, que são alinhados e dispostos por cor ou têm suas rodas removidas por ele, e não se envolve em qualquer tipo de brincadeira imaginativa. Ele os leva para onde quer que vá e não se interessa por outros brinquedos. G mostra um medo incomum do secador de cabelos, que o deixa em pânico. Ele apenas resiste em mudar com relação à sua rotina escolar. Ele tem rituais para ir para a cama e alguns meses antes do estudo adquiriu compulsão por banhos, precisa tomar banho cinco ou seis vezes por dia, e sempre que se sente ansioso, se machuca ou se suja. Fala apenas frases de uma única palavra e poucas frases curtas. Não apresenta anomalias sensoriais. Frequenta a escola desde um ano e dois meses e começou a fazer fonoaudiologia aos três anos. Toma 2 mg de risperidona por dia. CARS 38,5; CGI: moderadamente doente.

Após as infusões, G perdeu sua obsessão por banhos e seu medo do secador de cabelos, parou de apresentar comportamento estereotipado com suas mãos e comportamento estereotipado reduzido com o corpo, melhora em sua tolerância à frustração e sua irritabilidade e rituais tranquilos para ir dormir. Apresentou discreta melhoria em uma

variedade de seus interesses, suas brincadeiras e em sua qualidade de interação social, apresenta melhor atenção compartilhada e toma iniciativas na interação. A compulsão por banhos e o medo anormal do secador de cabelos desapareceram e os comportamentos estereotipados foram atenuados no primeiro dia de infusão. Não houve mudança na agitação ou na comunicação verbal ou não verbal. CARS 34; CGI-S [Severity scale (escala de gravidade)]: moderadamente doente; CGI-I [Improvement scale (escala de melhoria)]: muita melhoria.

A melhoria em seus sintomas objetivos durou duas semanas. Após esse período, recebeu outro ciclo de infusões e apresentou resultados semelhantes. A compulsão por banhos e movimentos estereotipados com as mãos desapareceu mais uma vez no primeiro dia das infusões e as melhorias foram mantidas por duas semanas após a última infusão.

G não apresentou qualquer tipo de efeito adverso após quaisquer dos dois ciclos de GRP.

Caso 2

LO é um menino de quatro anos. Apresenta linguagem verbal e mostra ecolalias, imediatas e tardias. É calmo e fica agitado apenas em situações fora de sua rotina ou em locais estranhos a ele. Quando contrariado, grita e é agressivo consigo mesmo e com outras pessoas (hábito de morder). Mostra muitos comportamentos estereotipados, como bamboleio, bater palmas, balanço de suas mãos em frente a seus olhos, andar na ponta dos pés ou correr em curtos arranques. Não brinca de forma imaginária e não tem interesse por brinquedos. É fascinado por marcas, *logins*, letras e números. Não foca em rotinas, rituais ou manias. Apresenta baixa interação social, ignora completamente seus pares. Faz contato visual com adultos por curtos períodos e algumas vezes os busca. Tem pouca resposta emocional e muitas vezes ri sem motivo. Seus pais relatam que ele apresenta pouca reação à dor e esporadicamente coloca objetos em sua boca ou os cheira. Faz fonoaudiologia regularmente, tratamento psicológico e psicopedagogia, além de terapia ocupacional e terapia com cavalos (andar a cavalo). Tomou dose de risperidona a 1,5 mg/dia e 625 mg/dia de valproato de sódio. CARS: 42; CGI-S: moderadamente doente.

Após as infusões de GRP, apresentou discreta melhoria na qualidade de sua comunicação verbal. Tornou-se mais falante, faz comentários e afirmações não ensaiadas. Tornou-se mais tolerante a respeito de frustração e mais sensível à dor. A interação social e o comportamento estereotipado permaneceram inalterados. CARS 40,5; CGI-S: moderadamente doente; CGI: melhoria mínima. Os pais de LO não conseguiram determinar a duração dos efeitos. Após duas semanas, recebeu outro ciclo de infusões e os resultados duraram até o término do acompanhamento. Não apresentou efeitos adversos do GRP.

Caso 3

L é um menino de quatro anos e três meses. Suas relações interpessoais apresentam comprometimento elevado, ele busca isolamento e apenas interage com os membros de sua família após tentativas persistentes e vigorosas. Sua resposta emocional é altamente comprometida e ele mostra indiferença e ri sem motivo. Anda na ponta dos pés, dá

pequenos saltos e mostra comportamento de palmas e outro comportamento estereotipado com suas mãos. Não tem interesse por brinquedos, não brinca de forma imaginária e não brinca com crianças de sua idade. É um menino agitado, comumente coloca objetos em sua boca e aparenta não sentir dor. É fascinado por aberturas de novelas e chamadas de noticiários na televisão. Fala poucas palavras, não é agressivo e não apresenta manias, rituais ou fixação por rotinas. Faz tratamento psicológico e psicopedagógico regularmente e fonoaudiologia e terapia ocupacional. Atualmente, não toma medicação. CARS: 41; CGI: moderadamente doente.

Após as infusões, mostrou melhoria nos comportamentos estereotipados com as mãos e no hábito de rir sem motivos. Sua interação social apresentou melhoria, com mais sorrisos sociais, maior aceitação de interações iniciadas por pares, melhor atenção compartilhada e melhor contato visual. Tornou-se mais carinhoso, permite mais contato físico. Suas brincadeiras tornaram-se mais criativas, com ampla variedade de interesses. Tornou-se mais tolerante a respeito de frustração e mais sensível à dor. L se mostra mais falante e disse algumas novas palavras. CARS: 38; CGI-S: moderadamente doente; CGI: melhoria mínima. Os pais de L não conseguiram determinar a duração dos efeitos. Após duas semanas, ele recebeu outro ciclo de infusões e os resultados duraram até o término do acompanhamento. Não apresentou efeitos adversos.

A [figura 1](#) mostra, por paciente, quais sintomas do transtorno do espectro autista (TEA) apresentaram melhoria após as infusões de GRP.

Discussão

Nas últimas décadas, houve um crescimento explosivo no número de estudos e publicações sobre o TEA.¹⁵ Apesar dessa quantidade de trabalho, até o momento não foi identificado marcador biológico nem tratamento capaz de curar o TEA. O tratamento medicamentoso disponível apenas atua sobre os sintomas secundários de má adaptação. A maioria é prescrita *off label*, pois apenas a risperidona e o aripiprazol foram aprovados pela Administração de Drogas e Alimentos (FDA) para tratamento da agressão, irritabilidade e hábitos de gritar em pacientes com autismo.¹⁶⁻¹⁸

A comprovação sugeriu uma relação entre o GRP e os distúrbios neuropsiquiátricos, porém a associação com o autismo recebeu pouca atenção na literatura até agora. Estudos genéticos em humanos têm sugerido uma possível relação entre o GRPR e a regulação do comportamento e do vínculo sociais. Uma translocação cromossômica (X;8) no primeiro intrão do gene do GRPR foi identificada em mulheres com osteocondromatose múltipla e autismo, tratadas para retardo mental e epilepsia. Isso indica que o gene do GRPR é um dos genes candidatos para autismo.¹⁹ Estudos pré-clínicos recentes levantaram a hipótese de que alguns sintomas do TEA, como déficits na interação social e pouco interesse em vínculos, podem ser causados pela ausência de ação do GRP em algum ponto inicial no desenvolvimento.^{10,12}

O GRP foi anteriormente administrado de forma intravenosa em humanos para testar seus efeitos sobre a ingestão de nutrientes e a dilatação vascular. Em um estudo, o GRP induziu os efeitos vasodilatadores transitórios com pressões e voltou ao normal em cerca de 20 minutos.²⁰ Em outro teste, o GRP foi administrado em doses de 10, 40 ou



Figura 1 Sintomas do transtorno do espectro autista antes e após infusão intravenosa de peptídeo liberador de gastrina (GRP).

160 pmol/kg por hora em voluntários homens saudáveis para avaliar seu efeito sobre o comportamento alimentar e a saciedade e os resultados mostraram uma redução significativa na ingestão de calorias e redução de 19% na ingestão de alimentos.²¹ Poucos estudos anteriores do GRP em humanos mostraram sua segurança, que também foi confirmada no presente estudo, pois nenhum dos pacientes mostrou efeito adverso.^{20,21}

Os resultados de nossa casuística sugerem que o GRP pode ser capaz de melhorar os principais sintomas do autismo na infância, para o qual atualmente não há tratamento medicamentoso específico, principalmente para estereótipos.

No presente estudo, dois dos três pacientes apresentaram melhoria na interação social, com discretas mudanças na atenção compartilhada e nas iniciativas de interação. Os mesmos pacientes também mostraram redução no comportamento estereotipado e aumento em vários interesses e melhoria na qualidade das brincadeiras, que, até então, eram totalmente estereotipadas.

Dois casos mostraram melhoria na linguagem verbal, com mais fala espontânea e uso de novas palavras, mostraram-se mais sensíveis à dor e mais tolerantes à frustração e apresentaram poucas respostas extremas, como hábitos de gritar e agressão a si mesmos e a outras pessoas.

Apesar de essas melhorias terem sido discretas e avaliadas de forma subjetiva, em um caso houve melhoria imediata na compulsão por banhos, que é uma variável objetiva fácil de verificar e que mostrou clara relação de causa e efeito, demonstrada quando o efeito se repetiu após o segundo ciclo de GRP.

Os sintomas que mostraram melhoria após as infusões de GRP variaram nos três casos, o que pode ser explicado pela grande variedade de sintomas observados em cada paciente antes das infusões, que obviamente é o motivo do termo “espectro do autismo”. Apesar de as melhorias terem sido discretas, é importante salientar que este é um estudo pioneiro, no qual os pacientes receberam GRP por apenas quatro dias por vez. Até o momento, não há estudos publicados que tenham investigado a segurança da administração de longo prazo do GRP em humanos.

Apesar de as respostas das três famílias terem levado a uma melhoria nos escores da CGI, houve uma redução muito pequena nos escores da CARS. Isso sugere que a escala pode não ter sido sensível o suficiente para detectar as mudanças observadas no estudo.

Neste estudo, o GRP mostrou-se seguro no curto e médio prazo, em linha com os dados publicados.

É importante destacar que, como este é um relato sobre vários casos, este estudo tem limitações metodológicas inerentes e que os resultados devem ser interpretados com cautela. O número de casos foi pequeno, não houve controles ou “cegos” e os resultados foram avaliados com base nas impressões subjetivas dos pais, não houve como testar p efeito placebo.

Este estudo sugeriu que o GRP pode ter efeito sobre os principais sintomas do autismo na infância, principalmente sobre compulsões e estereótipos. São necessários estudos adicionais para melhor avaliar esses resultados, com maior número de pacientes e maior rigor metodológico, pois a administração do GRP em crianças com autismo mostrou-se promissora.

Financiamento

Fundo de Investimento em Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Fipe-HCPA).

Conflitos de interesse

MMB, LO, RSR, GS e RR são inventores em um pedido de patente (WO2013185187 A1) que reivindica o uso de peptídeo liberador de gastrina para tratamento de transtornos neuropsiquiátricos e do desenvolvimento neurológico.

Agradecimentos

Ao Fundo de Investimento em Pesquisas e Eventos (Fipe-HCPA) pelo apoio financeiro para este estudo.

Referências

- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet*. 2009;374:1627–38.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63:1–21.
- Olivié H. Clinical practice. The medical care of children with autism. *Eur J Pediatr*. 2012;171:741–9.
- Parellada M, Penzol MJ, Pina L, Moreno C, González-Vioque E, Zalsman G, et al. The neurobiology of autism spectrum disorders. *Eur Psychiatry*. 2014;29:11–9.
- Malavolta L, Cabral FR. Peptides: important tools for the treatment of central nervous system disorders. *Neuropeptides*. 2011;45:309–16.
- Moody TW, Merali Z. Bombesin-like peptides and associated receptors within the brain: distribution and behavioral implications. *Peptides*. 2004;25:511–20.
- Roesler R, Luft T, Oliveira SH, Farias CB, Almeida VR, Quevedo J, et al. Molecular mechanisms mediating gastrin-releasing peptide receptor modulation of memory consolidation in the hippocampus. *Neuropharmacology*. 2006;51:350–7.
- Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptors in the central nervous system: role in brain function and as a drug target. *Front Endocrinol*. 2012;17:159.
- Kamichi S, Wada E, Aoki S, Sekiguchi M, Kimura I, Wada K. Immunohistochemical localization of gastrin-releasing peptide receptor in the mouse brain. *Brain Res*. 2005;1032:162–70.
- Garcia VA, Dornelles AS, Presti-Torres J, Alcalde LA, Halmenschlager LH, Schwartzmann G, et al. Neonatal gastrin-releasing peptide receptor blockade reduces maternal odor preference in rats. *Behav Brain Res*. 2010;214:456–9.
- Merali Z, Presti-Torres J, Mackay JC, Johnstone J, Du L, St-Jean A, et al. Long-term behavioral effects of neonatal blockade of gastrin-releasing peptide receptors in rats: similarities to autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 2014;263:60–9.
- Presti-Torres J, de Lima MN, Scalco FS, Caldana F, Garcia VA, Guimarães MR, et al. Impairments of social behavior and memory after neonatal gastrin-releasing peptide receptor blockade in rats: implications for an animal model of neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. 2007;52:724–32.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders – IV-text revision. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
- Pereira A, Riesgo RS, Wagner MB. Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:487–94.
- Amaral DG. The promise and the pitfalls of autism research: an introductory note for new autism researchers. *Brain Res*. 2011;1380:3–9.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUUP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1361–9.
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson W, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescent with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*. 2009;48:1110–9.
- McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011;127:e1312–21.
- Ishikawa-Brush Y, Powell JF, Bolton P, Miller AP, Francis F, Willard HF, et al. Autism and multiple exostoses associated with an X;8 translocation occurring within the GRPR gene and 3 to the SDC2 gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1241–50.
- Clive S, Jodrell D, Webb D. Gastrin-releasing peptide is a potent vasodilator in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:252–9.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Hildebrand P, Rossi L, Lauper JZ, Beglinger C. Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans. *Gastroenterology*. 1994;106:1168–73.