

# Sinais neurológicos sutis: uma revisão

*Neurological soft signs: a review*

Vinicius Sousa Pietra Pedroso<sup>1</sup>, João Vinicius Salgado<sup>1,2</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>2,3</sup>

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é discutir o significado dos sinais neurológicos sutis e a relevância para a pesquisa em psiquiatria, com ênfase na esquizofrenia e no transtorno bipolar (TB). Realizou-se uma revisão da literatura nas bases de dados Medline e Bireme. Sinais neurológicos sutis são alterações no exame neurológico que compreendem funções diversas como integração sensorial, coordenação motora, sequenciamento motor e presença de reflexos primitivos. Esses sinais indicam disfunção cerebral não focal, podendo se apresentar como fatores de risco para transtornos psiquiátricos. Podem indicar endofenótipos relacionados a disfunções em circuitos neurais específicos, fornecendo informações relevantes para fisiopatologia desses transtornos. Apesar disso, há poucos trabalhos sobre o tema na literatura nacional. A observação de sinais neurológicos sutis aponta para o potencial de o exame neurológico preencher uma lacuna entre a pesquisa neurobiológica e a prática clínica.

## Palavras-chave

Sinais neurológicos sutis, psiquiatria, esquizofrenia, transtorno bipolar.

## ABSTRACT

*This work aims to discuss the meaning of neurological soft signs and their relevance for research in psychiatry, with emphasis in schizophrenia and bipolar disorder. A narrative review of the literature was performed based on the databases Medline and Bireme. Neurological soft signs are abnormalities on the neurological exam affecting several functions, such as sensory integration, motor coordination, motor sequencing and presence of primitive reflexes. These signs indicate non-focal brain dysfunction and can be regarded as risk factors for psychiatric disorders. They can also suggest endophenotypes related with specific neural circuits, providing relevant information on the pathophysiology of these disorders. There are only a few studies on this subject in the Brazilian literature. The observation of neurological soft signs points to the potential of the neurological exam to link the neurobiological knowledge and the clinical practice.*

## Keywords

Neurological soft signs, psychiatry, schizophrenia, bipolar disorder.

Recebido em  
12/4/2010  
Aprovado em  
26/7/2010

- 1 Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Instituto de Psiquiatria Raul Soares.
- 2 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
- 3 UFMG, Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas, Grupo de Neuropsiquiatria.

Endereço para correspondência: Antônio Lúcio Teixeira  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG  
Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia – 30130-100 – Belo Horizonte, MG  
E-mail: altexr@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A realização do exame neurológico na prática psiquiátrica possui basicamente duas funções: 1) a pesquisa de causas neurológicas primárias para alterações comportamentais por meio de sinais “grosseiros”, ou maiores, tais como distúrbios motores focais; e 2) a avaliação de déficits de desempenho em pacientes acometidos por transtornos psiquiátricos sem causas neurológicas identificáveis. Essa avaliação pode ser complementada por uma extensão do exame, que inclui a pesquisa de sinais neurológicos “sutis” ou menores<sup>1</sup>.

O termo “sinais neurológicos sutis” (SNS) foi criado, em 1947, pela neuropsiquiatra norte-americana Laretta Bender, em referência à observação de alterações no exame neurológico de crianças com esquizofrenia, na ausência de lesões estruturais observáveis no sistema nervoso central<sup>2</sup>. Tais alterações compreendem funções diversas como integração sensorial cortical (compreendida como uma forma de gnose e de atenção espacial), coordenação motora, sequenciamento motor e presença de reflexos primitivos. Caracteristicamente, os SNS têm pequeno valor localizador, ou seja, é pouco útil para indicar a topografia exata de uma lesão no sistema nervoso central<sup>1,2</sup>. Desde então, os SNS vêm sendo tradicionalmente investigados em crianças, porém suas bases neurobiológicas, seu significado clínico e a relação que estabelecem com os transtornos psiquiátricos são ainda controversos.

A evolução natural dos SNS desde a infância até a vida adulta foi avaliada por poucos estudos e a maior parte deles concentrou-se em sinais motores por causa de sua maior reprodutibilidade. Acredita-se que haja um declínio tanto na quantidade quanto na intensidade de SNS apresentados por um indivíduo de acordo com a idade<sup>3</sup>. Assim, SNS persistentes e notáveis após os 18 anos de idade poderiam representar formas atípicas de desenvolvimento motor.

Essa evolução pode ser compreendida como evidência de maturação progressiva do sistema nervoso central (SNC), permitindo interpretar os SNS como marcos tardios desta<sup>4</sup>. Dessa forma, estruturas nervosas que se desenvolvem posteriormente, como o córtex pré-frontal e outras estruturas subcorticais, como os núcleos da base, podem estar envolvidas em sua gênese. É interessante observar que essas estruturas são frequentemente relacionadas à fisiopatologia de transtornos psiquiátricos.

Com efeito, sinais neurológicos têm sido relatados desde as descrições clássicas dos transtornos psiquiátricos<sup>5</sup>. A partir a década de 1960, a observação de SNS em adultos jovens vem ocorrendo em inúmeras condições, como transtornos psicóticos, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos do desenvolvimento, incluindo autismo<sup>1,4</sup>.

Esse conjunto de sinais tem, por definição, baixo poder para localizar lesões no SNC. No entanto, como a especificidade anatômica não é determinante para a maior parte dos diagnósticos em psiquiatria, os SNS podem se apresentar como indicadores válidos de disfunção cerebral não focal.

É importante ressaltar ainda que o termo “sutil” não se refere à gravidade clínica decorrente da presença desses sinais, nem de uma menor reprodutibilidade deles, sendo adotado especificamente por sua baixa propriedade de localização. Desse modo, eles podem indicar fatores de risco para transtornos psiquiátricos e sugerir disfunções em circuitos neurais particulares, fornecendo informações adicionais em relação à fisiopatologia desses transtornos.

Uma grande questão relativa à pesquisa de SNS na esquizofrenia diz respeito à classificação dos SNS e dos instrumentos usados em sua avaliação. Inúmeras escalas de avaliação foram desenvolvidas, mas, apesar de registrarem a frequência de SNS, a maioria delas não fornece documentação suficiente das propriedades métricas apropriadas. A *Neurological Evaluation Scale*<sup>6</sup> e o *Cambridge Neurological Inventory*<sup>7</sup> são as duas ferramentas mais utilizadas com propriedades métricas razoavelmente definidas e com consideráveis evidências de sua utilidade clínica. Para avaliação de SNS motores, cita-se ainda a *Brief Motor Scale*<sup>8</sup>. Para a descrição pormenorizada de cada teste, sugerimos recorrer às referências citadas.

Apesar de todos esses notáveis aspectos, há poucos trabalhos sobre SNS na literatura nacional. O objetivo do presente trabalho é discutir o significado fisiopatológico e clínico dos SNS nos transtornos psiquiátricos, especialmente a esquizofrenia e o transtorno bipolar.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa sobre SNS, enfatizando sua relação com a esquizofrenia e o TB, em razão da maior consistência dos trabalhos envolvendo essas duas entidades clínicas.

Selecionaram-se artigos a partir de busca nos bancos de dados Medline e Bireme, no período de 1980 a 2009, com os unitermos: “*neurological soft signs*”, “*minor neurological abnormalities*”, “*sinais neurológicos sutis*” e “*alterações neurológicas menores*”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente serão apresentados e discutidos os artigos envolvendo SNS e esquizofrenia e, em seguida, SNS e TB.

### Sinais neurológicos sutis e esquizofrenia

Alterações neurológicas têm sido associadas à esquizofrenia desde as descrições clássicas, décadas antes da introdução das primeiras drogas antipsicóticas. No entanto, a utilidade clínica e o significado dos SNS permaneceram obscuros. Depois da década de 1960, evidências consistentes de influências genéticas na esquizofrenia têm sido acumuladas e a pesquisa sobre as causas neurobiológicas da doença conduziu à revalorização dos SNS<sup>8,9</sup>.

A prevalência de SNS em pacientes com esquizofrenia é maior em comparação a controles. A maioria dos estudos tem demonstrado prevalência de 50% a 65% nesses pacientes, em contraste com aproximadamente 5% em populações de controle<sup>10</sup>.

Em parentes de primeiro grau não afetados de pacientes com esquizofrenia, a prevalência de SNS também é maior em relação aos controles, porém menor em relação aos pacientes. Os familiares não afetados são, ainda, mais propensos a desenvolver comportamentos esquizotípicos do que controles. Assim, acredita-se que SNS na esquizofrenia possam refletir fatores geneticamente transmitidos, que contribuiriam para a vulnerabilidade à doença<sup>11</sup>.

A hipótese de origens genéticas comuns tanto para o surgimento dos SNS quanto para o desenvolvimento da esquizofrenia lançou luz sobre a relevância desses sinais. Tsuang *et al.*<sup>12,13</sup> consideraram SNS como indicadores de que processos genéticos e não genéticos conduzem a um defeito no desenvolvimento de sistemas cognitivos. Nesse sentido, alterações neurológicas, especialmente SNS, podem ter características de endofenótipos úteis na compreensão da esquizofrenia<sup>14</sup>. Endofenótipos são definidos como características neurobiológicas e neurocomportamentais elementares associadas à doença, intimamente associadas à expressão de produtos gênicos. A identificação dessas características aumentaria o potencial de se rastrear uma das possíveis alterações fisiopatológicas que se combinam para determinar a condição geral observada<sup>15</sup>.

A presença de SNS tem sido observada precocemente no curso da esquizofrenia<sup>10,11</sup>. Tais alterações foram notadas em crianças acompanhadas em estudos de coorte, as quais vieram, posteriormente, a desenvolver a condição. Inúmeros trabalhos têm demonstrado que, no momento do primeiro episódio psicótico, pacientes com esquizofrenia nunca tratados exibem taxas maiores de SNS do que controles<sup>10</sup>. Além disso, há trabalhos que apontam para a inexistência de diferenças entre pacientes no primeiro episódio ou pacientes crônicos, sugerindo que os SNS não resultam da progressão da doença, nem do efeito colateral de antipsicóticos<sup>15</sup>.

Pacientes com esquizofrenia apresentam SNS relacionados à função integrativa sensorial, à coordenação motora e ao sequenciamento de tarefas motoras complexas, além de reflexos primitivos (Tabela 1)<sup>14,15</sup>. A avaliação focada apenas nos sinais motores tem sido amplamente difundida. Essa estratégia foi enfatizada por Manschreck e Ames<sup>5</sup> e Woods *et al.*<sup>16</sup>, tanto pelo fato de se acreditar que sinais motores es-

pecíficos, como disdiadococinesia, podem ser indicadores válidos de déficits neurointegrativos na esquizofrenia como pela maior confiabilidade na reprodução de testes motores em comparação aos sensoriais.

Alguns trabalhos sugerem que os SNS, especialmente motores, associam-se aos sintomas psicopatológicos na esquizofrenia e em outros transtornos do espectro esquizofrênico<sup>5,9</sup>. Segundo tais trabalhos, os sintomas positivos são importantes determinantes dos SNS na apresentação inicial da doença. Entretanto, no curso mais prolongado, essa associação perde força e os sintomas negativos se tornam mais importantes. Desse modo, especula-se que SNS podem ser funções desses sintomas ou que fatores independentes operam igualmente na determinação de sintomas negativos e de alterações na função neurológica.

Considerando-se os limites entre disfunções cognitivas e sinais neurológicos, é razoável supor que esses fenômenos compartilhem mecanismos fisiopatológicos<sup>17</sup>. De fato, alterações cognitivas correlacionam-se positivamente com a intensidade da apresentação de sinais neurológicos, particularmente SNS como coordenação motora, integração sensorial e desinibição, evidenciando anormalidades no SNC que geram tanto os SNS como os distúrbios cognitivos.

Estudos com pacientes em primeiro episódio observaram, ainda, associação entre SNS e um padrão específico de lateralidade, sem predominância de um hemisfério (ambidestros). Esse padrão anormal de lateralidade no desempenho psicomotor é mais frequentemente acompanhado por uma história familiar positiva de psicose e está presente, também, em indivíduos sem psicose, mas com história familiar positiva. É possível que tal fato se relacione à evidência de que, como parte da suscetibilidade genética para o desenvolvimento da esquizofrenia, os hemisférios cerebrais se desenvolvam de forma menos assimétrica<sup>10</sup>.

Todas essas associações observadas entre SNS e funções cognitivas, como atenção e memória de trabalho, vêm sendo valorizadas, portanto, por seu potencial para ajudar a esclarecer os substratos neurais de ambas. Nesse sentido, os avanços nas técnicas de neuroimagem podem ser de grande auxílio, mas poucos estudos com pacientes com esquizofrenia investigaram os substratos neuroanatômicos dos SNS. Dazzan *et al.*<sup>18</sup> encontraram altas taxas de SNS ligados à coordenação motora e à integração sensorial, associados a uma redução da substância cinzenta de estruturas subcorticais como putâmen, globo pálido e tálamo. Além disso, al-

**Tabela 1.** Sinais neurológicos sutis mais comumente descritos na esquizofrenia, agrupados por domínios funcionais

Coordenação motora	Sequenciamento motor	Integração sensorial	Reflexos primitivos
Marcha em fila indiana	Teste punho-anel	Integração audiovisual	Reflexo palmomental
Movimentos alternados rápidos	Teste punho-borda-palma	Esterognosia	Reflexo de protrusão dos lábios
Teste de oposição dedos-polegar	Teste de Oseretzki	Grafestesia	Reflexo de preensão
Teste dedo-nariz		Teste de extinção	
Teste de batidas rítmicas		Orientação direita-esquerda	

terações na integração sensorial foram associadas à redução no volume do córtex cerebral, incluindo os giros pré-central, temporais superior e médio e giro lingual.

Assim, a pesquisa no campo de SNS na esquizofrenia é promissora. A presença desses sinais pode contribuir para a identificação de pacientes com risco de pior prognóstico, que podem se beneficiar de intervenções precoces, e auxiliar na compreensão da neurobiologia da doença.

### Sinais neurológicos sutis e transtorno bipolar

Evidências experimentais recentes têm sugerido que a esquizofrenia compartilha algumas características etiológicas e fisiopatológicas com os transtornos de humor (TH), particularmente o TB<sup>19</sup>. Parece natural, por consequência, que a prevalência e o padrão de SNS nesses dois grupos de transtornos psiquiátricos fossem comparados.

No entanto, apesar de SNS serem o foco de inúmeras pesquisas em esquizofrenia, relativamente poucos trabalhos dedicaram-se ao seu estudo no TB. Alguns dos autores utilizaram pacientes com diferentes TH agrupados indiscriminadamente como grupos de comparação, ao lado de controles saudáveis, para a observação da prevalência de SNS em pacientes com esquizofrenia<sup>20</sup>. Os resultados desses trabalhos são interessantes em diversos aspectos: a média de prevalência de SNS foi diferente entre controles e pacientes com esquizofrenia, mas poucas diferenças foram observadas entre esses pacientes e indivíduos com TH; alguns SNS particulares apresentavam frequências diferentes entre pacientes com TH e pacientes com esquizofrenia, e pacientes especificamente com TB apresentavam mais SNS do que controles<sup>20</sup>.

Um dos primeiros estudos a investigar essa associação foi conduzido por Nasrallah *et al.*<sup>21</sup>, que observaram SNS em pacientes em mania e pacientes com esquizofrenia em fase aguda. Esses autores verificaram que SNS eram mais comuns tanto nos pacientes com esquizofrenia quanto nos pacientes em mania em comparação a controles, sem diferenças significativas entre os pacientes com esquizofrenia e aqueles em mania. Manschreck e Ames<sup>5</sup>, em um estudo similar, observaram que pacientes com TH apresentaram mais disfunções motoras e sensoriais em comparação a grupos de controle, porém não encontraram diferenças entre pacientes com esquizofrenia e com TH. Em 1989, Cherian e Kuruvilla<sup>22</sup> estudaram SNS em pacientes internados ou ambulatoriais com diagnóstico de TH e também observaram que esses pacientes exibiam mais SNS do que os controles. Todos esses estudos foram conduzidos com pacientes agudamente doentes e, assim, em 1998, Goswami *et al.*<sup>23</sup> estudaram SNS em 62 pacientes eutímicos com TB, observando que os pacientes com pior prognóstico exibiam mais SNS do que aqueles com melhor prognóstico. Subsequentemente, observaram maior prevalência de SNS em pacientes eutímicos com TB do que em controles saudáveis. Negash *et al.*<sup>20</sup> e Goswami *et al.*<sup>24</sup> relataram associação entre a gravidade de SNS e a piora do

funcionamento social e o prejuízo da função executiva em pacientes eutímicos com TB.

De modo geral, os dados encontrados por esses estudos mostram que a presença de SNS no TB ocorre na ausência de outras disfunções neurológicas e independentemente do uso de medicação<sup>24</sup>. Ainda não foram observadas associações entre SNS e características clínico-demográficas dos pacientes, sugerindo que SNS representam possivelmente características essenciais da patogênese do TB em consonância com o observado na esquizofrenia.

Os pacientes com TB, assim como os pacientes com esquizofrenia, apresentam alta prevalência de SNS mesmo na primeira manifestação da doença e não parece haver associação entre a gravidade desses sinais e a idade dos pacientes<sup>25</sup>. Os trabalhos mostram que os pacientes com TB apresentam déficits em funções de integração sensorial, coordenação motora e, principalmente, reflexos primitivos (reflexos de sucção, de preensão palmar e glabellar) e sequenciamento de atos motores complexos<sup>20</sup>. Essas alterações podem indicar o envolvimento de áreas frontais e dos núcleos da base no desenvolvimento da doença, de modo que SNS e as funções refletidas por eles podem ser marcadores de traço do TB.

Assim, o futuro da pesquisa no TB deve contemplar o aprofundamento do estudo de SNS e seus correlatos neuroanatômicos e neurofisiológicos, comparando-os aos casos de esquizofrenia, a fim de determinar o significado clínico, a magnitude e o padrão de distribuição dos SNS.

## CONCLUSÃO

A presença de sinais neurológicos em pacientes psiquiátricos tem sido descrita de modo consistente há um longo período, manifestando-se em inúmeros transtornos diferentes, como no caso da esquizofrenia e do TB.

Esses sinais, mais do que sugerirem especificamente um determinado transtorno psiquiátrico, indicariam a existência de alterações no SNC que se combinam de formas variadas, determinando distintos transtornos mentais. A compreensão dos mecanismos neurais envolvidos na gênese desses sinais pode, por conseguinte, auxiliar na identificação das vias comuns aos diversos transtornos. A tabela 2 resume os potenciais significados dos SNS.

**Tabela 2.** Potenciais significados dos sinais neurológicos sutis

- Marcadores de vulnerabilidade genética para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos
- Endofenótipos, que possibilitam a identificação de vias fisiopatológicas envolvidas em transtornos psiquiátricos
- Correlatos neurobiológicos da intensidade do comprometimento cognitivo presente em transtornos psiquiátricos
- Identificação clínica de pacientes com risco de pior prognóstico

Assim, a observação de SNS em diversos transtornos psiquiátricos aponta para a possibilidade de que a realização do exame neurológico, uma prática de baixo custo e acessível, apesar das limitações, tenha o potencial de preencher uma lacuna entre a prática clínica e a pesquisa neurobiológica.

## REFERÊNCIAS

- Sanders RD, Keshavan MS. The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10:395-404.
- Kaplan BJ, Sadock VA. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica.* 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Martins I, Lauterbach M, Slade P, Luís H, DeRouen T, Martin M, et al. A longitudinal study of neurological soft signs from late childhood into early adulthood. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:602-7.
- Shafer SQ, Stokman JS, Shaffer D, Ng SK, O'Connor PA, Schonfeld IS. Ten-year consistency in neurological test performance of children without focal neurological deficit. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28:417-27.
- Manschreck TC, Ames D. Neurologic features and psychopathology in schizophrenic disorders. *Biol Psychiatry.* 1984;19:703-19.
- Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989;27:335-50.
- Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 1995;56(2):183-204.
- Jahn T, Cohen R, Hubmann W, Mohr F, Köhler I, Schlenker R, et al. The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2006;142:177-89.
- Jahn T, Hubmann W, Karr M, Mohr F, Schlenker R, Heidenreich T, et al. Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Res.* 2006;142:191-9.
- Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry.* 2002;182:50-7.
- Mayoral M, Bombín I, Zabala A, Robles O, Moreno D, Parellada M, et al. Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis: two-year followup. *Psychiatry Res.* 2008;161:344-8.
- Tsuang MT, Faraone SV. The concept of target features in schizophrenia research. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;395:2-11.
- Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. The genetics of schizophrenia. Current knowledge and future directions. *Schizophr Res.* 1991;4:157-71.
- Chan RC, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:957-71.
- Hui CL, Wong GH, Chiu CP, Lam MM, Chen EY. Potential endophenotype for schizophrenia: neurological soft signs. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:408-13.
- Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D. Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families: I. Comparison of schizophrenic, bipolar, and substance abuse patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43:657-63.
- Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res.* 2006;86:110-7.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain.* 2004;127:143-53.
- Boks MP, Russo S, Kneegtinger R, Van den Bosch RJ. The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 2000;43:109-16.
- Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 2004;80:221-30.
- Nasrallah HA, Tippin J, McCalley-Whitters M. Neurological soft signs in manic patients. A comparison with Schizophrenic and control groups. *J Affect Disord.* 1983;5:45-50.
- Cherian A, Kuruvilla K. Prevalence of neurological soft signs in affective disorder and their correlation with response to treatment. *Indian J Psychiatry.* 1989;31:224-9.
- Goswami U, Basu S, Khastgir U, Kumar U, Chandrasekaran R, Gangadhar BN, et al. Neurobiological characterization of bipolar affective disorders: a focus on tardive dyskinesia and soft neurological signs in relation to serum dopamine beta hydroxylase activity. *Indian J Psychiatry.* 1998;40:201-11.
- Goswami U, Sharma A, Khastgir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2006;188:366-73.
- Goswami U, Gulrajani C, Varma A, Sharma A, Ferrier IN, Young AH, et al. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. *J Affect Disord.* 2007;103:99-103.