ENZO BENEVENTO
FISIOTERAPIA

Anatomia Funcional da Nocicepção

Do terminal nervoso ao córtex: como o estímulo vira sinal, sobe pela medula e é modulado no caminho

Anatomia Funcional da Nocicepção

Do terminal nervoso ao córtex: como o estímulo vira sinal, sobe pela medula e é modulado no caminho

Nocicepção é o processamento do estímulo nocivo pelo sistema nervoso; dor é a experiência. Este material percorre o caminho do sinal, do nociceptor ao córtex, com os sensores, as fibras e as vias envolvidos, e mostra em que pontos ele é amplificado ou atenuado.

SUMÁRIO

1.	O sistema nociceptivo: visão geral	3
2.	Nociceptores e fibras aferentes	4
3.	Transdução: os sensores do terminal	6
4.	Do corno dorsal ao córtex	8
5.	Resumo e números para memorizar	11
6.	Autoavaliação	12
7.	Referências verificadas	13

1. O sistema nociceptivo: visão geral

Nocicepção é o processo neural de codificação de estímulos nocivos, isto é, de estímulos que lesam ou ameaçam lesar o tecido normal. Nociceptor é o receptor sensorial de limiar alto do sistema nervoso somatossensitivo periférico capaz de transduzir e codificar esses estímulos (IASP, terminologia). Nocicepção e dor são fenômenos diferentes: a dor não pode ser deduzida apenas da atividade dos neurônios sensoriais (Raja et al., 2020).

O caminho do sinal costuma ser descrito em quatro processos (Basbaum et al., 2009; Todd, 2010). A divisão é didática: a modulação começa no próprio corno dorsal (Heinricher et al., 2009), e o estado emocional, a atenção e as experiências anteriores podem aumentar ou diminuir a dor (Ossipov et al., 2010).

Processo	Onde acontece	O que acontece	Relevância clínica
Transdução	terminal periférico do nociceptor	o estímulo vira atividade elétrica	os AINEs reduzem as prostaglandinas que sensibilizam o terminal; o anestésico aplicado na pele age no terminal
Transmissão	nervo, corno dorsal, tronco encefálico, tálamo e córtex	o sinal é conduzido pelas vias ascendentes	o anestésico local junto ao nervo bloqueia a condução; as lâminas I e V são a principal saída do corno dorsal
Modulação	corno dorsal, PAG e bulbo rostral ventromedial (BRVM)	o sinal é amplificado ou atenuado	a morfina age no corno dorsal, e a PAG é local de ação de analgésicos; o controle muda com medo, doença e estresse
Percepção	rede de áreas corticais e subcorticais	a atividade vira experiência sensorial, emocional e cognitiva	ajuda a explicar por que lesões parecidas doem de forma diferente

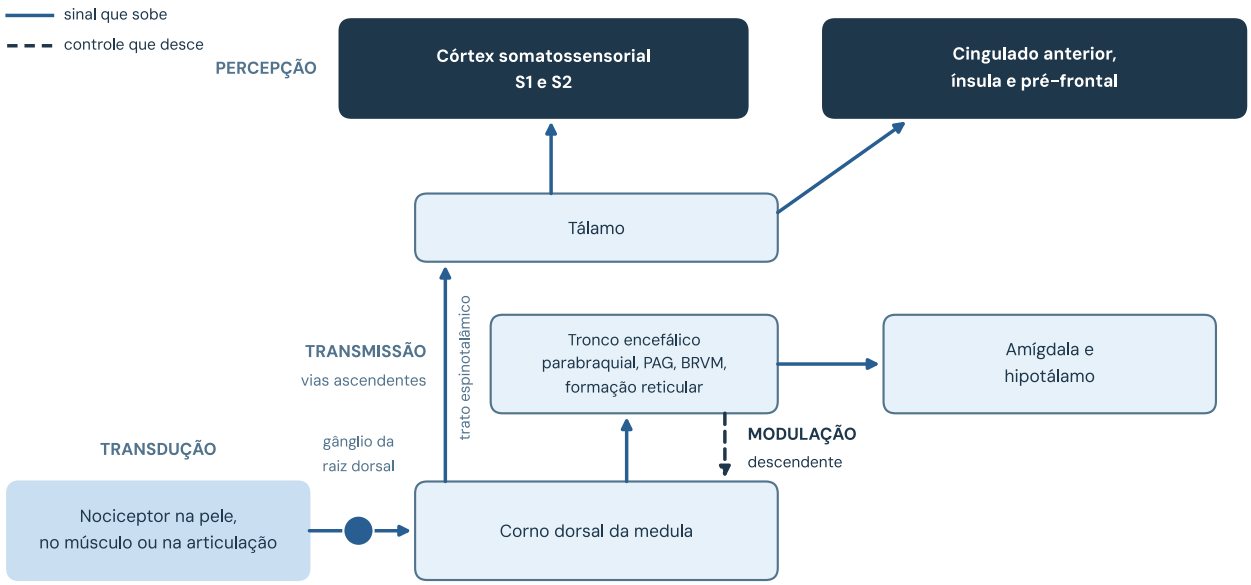


Figura 1. O caminho do sinal nociceptivo, simplificado. Do corno dorsal, o sinal sobe ao tálamo e ao córtex e, pelo tronco encefálico, à amígdala e ao hipotálamo; da PAG e do BRVM desce o controle que o amplifica ou atenua na medula. Fontes: Basbaum et al., 2009; Todd, 2010.

2. Nociceptores e fibras aferentes

Os nociceptores são terminações nervosas livres de fibras Aδ e C. O corpo celular fica no gânglio da raiz dorsal, para o corpo, e no gânglio trigeminal, para a face. O neurônio é pseudounipolar: do mesmo tronco axonal saem um ramo periférico, que inerva o tecido, e um ramo central, que entra na medula. Só o terminal periférico responde aos estímulos do ambiente, mas os dois terminais respondem a moléculas do próprio organismo que regulam a sensibilidade; por isso a morfina aplicada na medula age no terminal central (Basbaum et al., 2009).

Diferentemente dos mecanorreceptores de limiar baixo, que respondem ao toque leve, à vibração e à pressão, os nociceptores só disparam, em condições normais, com estímulo intenso.

Fibra	Diâmetro	Mielina	Velocidade	O que detecta	Dor que gera
Aβ	6 a 12 µm	espessa	33 a 75 m/s	toque leve, vibração e pressão, com limiar baixo	normalmente nenhuma; na sensibilização central, contribui para a dor ao toque
Aδ	1 a 5 µm	fina	3 a 30 m/s	tipo I: pressão intensa e estímulo químico, com limiar ao calor acima de 50 °C; tipo II: calor, com limiar mais baixo, e limiar mecânico muito alto	dor de primeira: rápida, aguda e bem localizada
C	0,2 a 1,5 µm	ausente	0,5 a 2 m/s	a maioria é polimodal (calor, estímulo mecânico e químico); há nociceptores silenciosos, que só ganham sensibilidade mecânica depois de lesão	dor de segunda: lenta, difusa, em queimação

Diâmetros e velocidades: Yap et al. (2020); os valores variam um pouco entre as fontes. Propriedades das fibras: Basbaum et al. (2009).

NA CLÍNICA

Na sensibilização central, as fibras Aβ, que normalmente respondem ao toque, passam a ativar circuitos de dor. É a alodínia mecânica: dor provocada por um estímulo que normalmente não dói. Em pacientes, o bloqueio por compressão do nervo, que interrompe a condução nas fibras Aβ, elimina essa hiperalgesia secundária (Basbaum et al., 2009).

Dor em dois tempos

Quando você bate o dedo, a primeira dor, aguda e localizada, chega pelas fibras Aδ; a segunda, difusa e latejante, chega pelas fibras C. O bloqueio por compressão das fibras mielinizadas elimina a primeira dor, mas não a segunda (Basbaum et al., 2009).

EXEMPLO DE CÁLCULO

Tempo é distância dividida por velocidade. Num trajeto de 1 metro, a fibra Aδ mais rápida leva 1 ÷ 30 = 0,033 s (33 ms), e a mais lenta, 1 ÷ 3 = 0,33 s. A fibra C leva de 1 ÷ 2 = 0,5 s a 1 ÷ 0,5 = 2 s. A distância entre as duas faixas é o intervalo que separa a primeira da segunda dor.

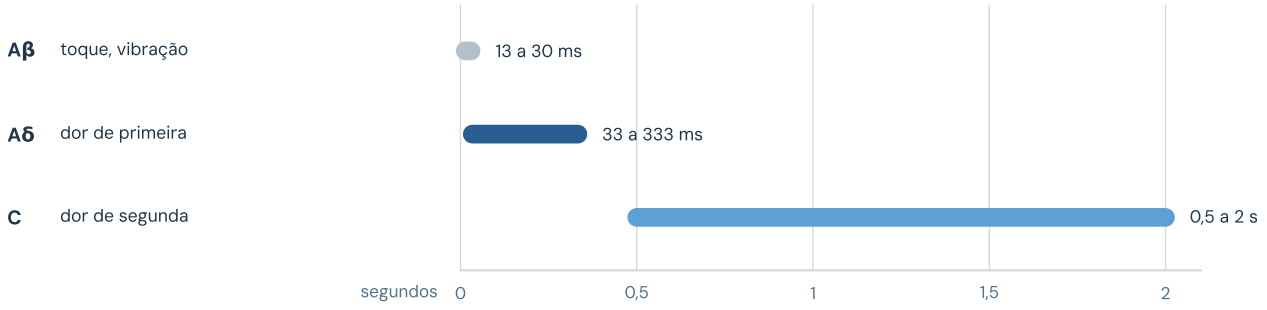


Figura 2. Tempo que o sinal leva para percorrer 1 metro em cada tipo de fibra, calculado a partir das velocidades de condução da tabela. Fonte das velocidades: Yap et al., 2020.

PONTO-CHAVE

Com estímulos repetidos a intervalos curtos, a dor de segunda aumenta a cada estímulo: é a somação temporal. Ela existe em qualquer pessoa, mas é maior em quem tem sensibilização central. Na fibromialgia, estímulos de calor repetidos a cada 2 a 5 segundos chegaram a níveis dolorosos, o que nos controles raramente acontecia com intervalos acima de 2 segundos (Staud et al., 2001).

3. Transdução: os sensores do terminal

A transdução acontece quando o estímulo abre canais iônicos na membrana do terminal. A entrada de cátions despolariza o terminal; se a despolarização atinge o limiar, os canais de sódio voltagem-dependentes disparam o potencial de ação, que é conduzido até a medula (Basbaum et al., 2009).

Sensor	O que o ativa	O que se sabe	Relevância clínica
TRPV1	calor a partir de cerca de 43 °C, ácido e capsaicina	na inflamação, bradicinina, NGF e prótons aumentam sua resposta ao calor	adesivo de capsaicina a 8%: na dor neuropática, cerca de 10 em cada 100 pacientes a mais que no controle melhoram muito; bloqueá-lo por via sistêmica causa hipertermia
TRPM8	frio e mentol	principal sensor de frio; sem ele, a resposta ao frio cai muito, mas não some	é o que dá a sensação de frescor do mentol
TRPA1	irritantes químicos (mostarda, alho, acroleína) e produtos do estresse oxidativo	medeia a ação inflamatória dos irritantes e da bradicinina; seu papel no frio é controverso	em roedores, medeia a alodínia ao frio e ao toque causada pela oxaliplatina
ASIC3	queda do pH	concentrado nas fibras do músculo esquelético e do cardíaco; abre com quedas modestas de pH (de 7,4 para 7,0)	detecta a acidose da isquemia muscular e contribui para a dor muscular e a cardíaca
P2X3	ATP liberado por células lesadas	expresso por nociceptores C não peptidérgicos	o primeiro antagonista aprovado, o gefapixanto, é indicado para tosse crônica, não para dor
Piezo2	estímulo mecânico que estira a membrana, como o toque	sensor do toque; em camundongos, participa também da dor mecânica	sem ele, camundongos e pessoas não desenvolvem dor ao toque depois de inflamação

Fontes da tabela: Derry et al., 2017; Gavva et al., 2008; McKemy et al., 2002; Bautista et al., 2006; Nassini et al., 2011; Markham, 2022; Murthy et al., 2018; Szczot et al., 2018; Basbaum et al., 2009.

Sensibilização periférica

Na inflamação, o terminal fica banhado pela "sopa inflamatória": prótons, bradicinina, prostaglandinas, NGF, citocinas e ATP. Alguns ativam o nociceptor diretamente; outros o sensibilizam, isto é, aumentam sua resposta e baixam seu limiar, como define a IASP. A injeção de bradicinina ou de NGF, por exemplo, causa hipersensibilidade ao calor, que não aparece em camundongos sem TRPV1. Os AINEs reduzem a dor inflamatória e a hiperalgesia porque inibem as ciclo-oxigenases que produzem as prostaglandinas (Basbaum et al., 2009).

O calor nocivo não depende de um sensor só. Em camundongos, a retirada diante do calor nocivo só desapareceu quando TRPV1, TRPA1 e TRPM3 foram eliminados juntos (Vandewauw et al., 2018).

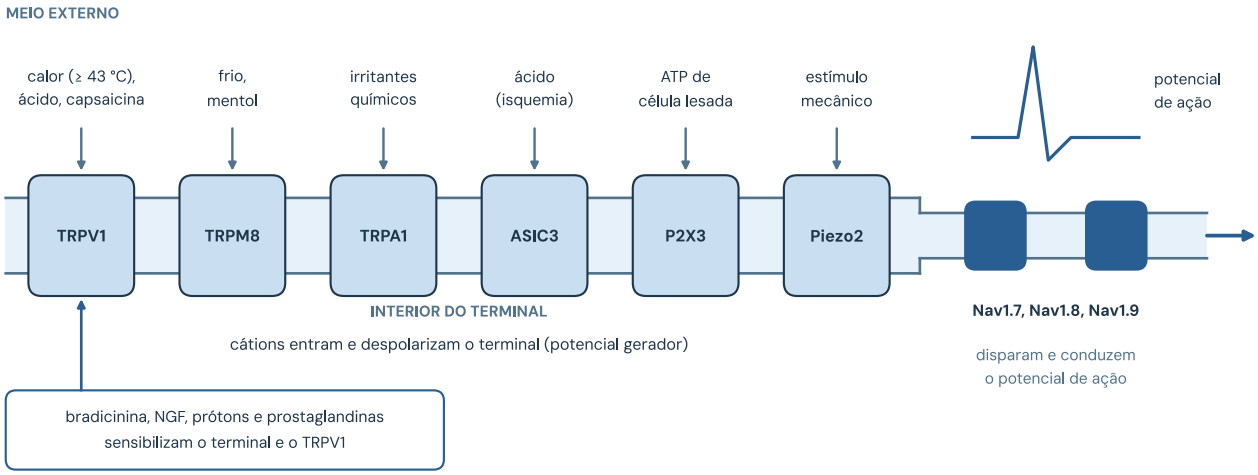


Figura 3. Os principais sensores do terminal nociceptivo e o estímulo que ativa cada um. Os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) transformam a despolarização em potencial de ação, e os mediadores da inflamação sensibilizam o terminal. Fontes: Basbaum et al., 2009; Murthy et al., 2018; Szczot et al., 2018.

DIVERGÊNCIA

Em células de laboratório, o TRPA1 responde ao frio abaixo de cerca de 15 °C, mais intenso que o que ativa o TRPM8 (Story et al., 2003; Basbaum et al., 2009). Mas ainda se discute se ele é sensível ao frio por si mesmo, e os camundongos sem TRPA1 tiveram resultados discordantes (Bautista et al., 2006; Basbaum et al., 2009).

Canais de sódio: do gene ao fármaco

Os nociceptores expressam vários canais de sódio voltagem-dependentes, entre eles Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9. A perda de função do Nav1.7, por mutação no gene SCN9A, causa incapacidade congênita de sentir dor (Cox et al., 2006); mutações que aumentam sua função causam eritromelalgia e transtorno de dor extrema paroxística, com dor intensa em queimação. O Nav1.8 está na maioria dos nociceptores C e continua funcionando no frio (Basbaum et al., 2009). Os anestésicos locais bloqueiam esses canais sem seletividade.

A genética fez do Nav1.7 um alvo óbvio, mas inibidores seletivos muito potentes em laboratório raramente produziram analgesia em modelos animais e em ensaios clínicos (Eagles et al., 2022). O primeiro inibidor seletivo a chegar à clínica foi de Nav1.8: a suzetrigina, aprovada nos Estados Unidos em janeiro de 2025 para dor aguda moderada a intensa em adultos (FDA, 2025). Depois de abdominoplastia e de cirurgia de joanete, foi superior ao placebo, mas não superou a combinação de hidrocodona com paracetamol (Bertoch et al., 2025); numa meta-análise, a diferença em relação ao placebo foi de cerca de 1 ponto na escala de 0 a 10, em 24 a 48 horas (Alvarez-Aguilar e Picado-Loaiza, 2026). Na dor crônica, como na neuropatia diabética e na radiculopatia lombossacral, os estudos estão em andamento, e a eficácia e a segurança de longo prazo não estão estabelecidas (Chen et al., 2026).

4. Do corno dorsal ao córtex

O corno dorsal é o primeiro relé do sinal. Ele é organizado em lâminas, e cada tipo de fibra termina num lugar: as fibras Aδ na lâmina I e na lâmina V; as fibras C nas lâminas I e II, as peptidérgicas na lâmina I e na parte mais dorsal da II, as não peptidérgicas no meio da lâmina II; e as fibras Aβ, de limiar baixo, nas lâminas III, IV e V. O sinal rápido usa glutamato, que age em receptores AMPA e cainato; o receptor NMDA fica silencioso em condições normais e é recrutado na lesão. As fibras peptidérgicas também liberam substância P e CGRP (Basbaum et al., 2009).

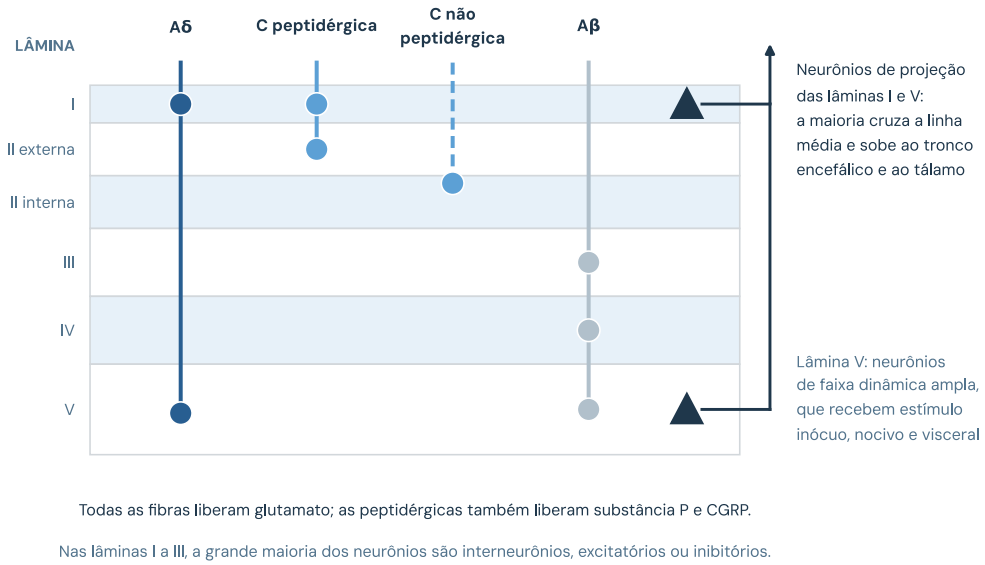


Figura 4. Onde cada tipo de fibra termina no corno dorsal e de onde partem os neurônios de projeção. Esquema simplificado; as lâminas não estão em escala. Fontes: Basbaum et al., 2009; Todd, 2010.

A grande maioria dos neurônios das lâminas I a III são interneurônios, excitatórios ou inibitórios, que processam o sinal antes de ele subir. Os inibitórios usam GABA e glicina, e o bloqueio da inibição na medula pode produzir alodínia (Todd, 2010). A saída do corno dorsal são os neurônios de projeção das lâminas I e V (Basbaum et al., 2009).

NA CLÍNICA

Os neurônios da lâmina V são de faixa dinâmica ampla: recebem estímulo inócuo e nocivo e, muitas vezes, também visceral. Essa convergência ajuda a explicar a dor referida, como a dor no ombro na angina (Basbaum et al., 2009).

As vias ascendentes

Via	Trajeto	Função principal
Espinotalâmica	lâminas I e V, cruza a linha média, tálamo (núcleo ventral posterolateral e outros) e córtex: S1, S2 e ínsula	sensório-discriminativa: onde dói, quanto e de que tipo
Espinoparabraquial	lâmina I, área parabraquial lateral, amígdala e hipotálamo	emocional, com o caráter aversivo da dor, e autonômica
Para o tronco encefálico (espinomesencefálica e espinorreticular)	lâminas I e V, PAG, núcleo do trato solitário e bulbo ventrolateral	enfrentamento do estresse, respostas cardiovasculares à dor, como a taquicardia, e ligação com a modulação descendente

Fontes da tabela: Basbaum et al., 2009; Todd, 2010; Willis e Westlund, 1997.

Em número de neurônios, a via parabraquial é a maior saída da lâmina I. Na medula lombar de ratos, cerca de 95% dos neurônios de projeção da lâmina I vão à área parabraquial, cerca de um terço à PAG e menos de 5% ao tálamo; na medula cervical, os que vão ao tálamo são bem mais numerosos. Muitos mandam ramos para mais de um alvo (Todd, 2010).

Percepção: uma rede, não um centro

A informação que sobe chega a um conjunto distribuído de áreas: o córtex somatossensorial primário e secundário, mais ligados ao aspecto sensório-discriminativo, e o córtex cingulado anterior e a ínsula, mais ligados ao aspecto emocional, além do córtex pré-frontal e do tálamo (Basbaum et al., 2009; Apkarian et al., 2005). Na dor crônica, as áreas de avaliação cognitiva e emocional participam mais do que na dor aguda (Apkarian et al., 2005).

DIVERGÊNCIA

Essa rede foi chamada de “matriz da dor” e tratada como assinatura cerebral da dor. Uma revisão crítica mostrou que boa parte da atividade medida por neuroimagem em resposta a estímulos nociceptivos breves não é específica da nocicepção (Iannetti e Mouraux, 2010). A dor resulta da ativação de um conjunto distribuído de estruturas, e não de um centro único (Basbaum et al., 2009).

O caminho de volta: modulação descendente

O controle que desce do tronco encefálico parte de vários pontos, com destaque para o sistema formado pela PAG e pelo BRVM. No BRVM, dois grupos de neurônios fazem o controle nos dois sentidos: as células ON facilitam a dor e as células OFF a inibem. Elas são recrutadas por estruturas ligadas a medo, doença e estresse psicológico, e o balanço entre as duas regula o

ganho do sinal na medula; mudanças nesse balanço provavelmente também contribuem para estados de dor patológica. A inibição desse sistema atua de preferência sobre o sinal das fibras C e preserva a informação discriminativa das fibras A. A ideia antiga de um simples “sistema de analgesia” deu lugar a um modelo em que o sinal de dor é priorizado em relação a outras necessidades do comportamento e do equilíbrio do corpo (Heinricher et al., 2009).

ATENÇÃO

Mecanismos de modulação central são propostos para explicar a analgesia do exercício e da terapia manual, mas não estão estabelecidos. Ainda falta saber como a terapia manual inibe a dor (Bialosky et al., 2018). Depois de exercício isométrico, a analgesia não foi bloqueada pela naltrexona, um antagonista de opioides, o que aponta para mecanismos não opioides (Koltyn et al., 2014). Em pessoas com dor crônica, a analgesia induzida pelo exercício é mais variável: a dor pode diminuir, não mudar ou até aumentar, e essa piora pode ser uma barreira importante à adesão (Rice et al., 2019).

5. Resumo e números para memorizar

O quê	Número ou regra	Fonte
Nociceptor	receptor de limiar alto que transduz e codifica estímulos nocivos	IASP
Nocicepção e dor	fenômenos diferentes; a dor não se deduz só da atividade dos neurônios sensoriais	Raja et al., 2020
Fibra Aδ	1 a 5 µm, mielina fina, 3 a 30 m/s; dor de primeira	Yap et al., 2020; Basbaum et al., 2009
Fibra C	0,2 a 1,5 µm, sem mielina, 0,5 a 2 m/s; dor de segunda	Yap et al., 2020; Basbaum et al., 2009
Fibra Aβ	6 a 12 µm, 33 a 75 m/s; toque; alodínia na sensibilização central	Yap et al., 2020; Basbaum et al., 2009
TRPV1	calor a partir de cerca de 43 °C, ácido e capsaicina	Basbaum et al., 2009
TRPM8 e TRPA1	frio e mentol; irritantes químicos	McKemy et al., 2002; Bautista et al., 2006
Nav1.7	sem função, não há dor (gene SCN9A)	Cox et al., 2006
Suzetrigina (Nav1.8)	aprovada nos EUA em 2025 para dor aguda; cerca de 1 ponto melhor que o placebo	FDA, 2025; Alvarez-Aguilar e Picado-Loaiza, 2026
Terminações no corno dorsal	Aδ: I e V; C: I e II; Aβ: III a V	Basbaum et al., 2009
Saída do corno dorsal	neurônios de projeção das lâminas I e V	Basbaum et al., 2009
Modulação no BRVM	células ON facilitam, células OFF inibem	Heinricher et al., 2009

Frases para fixar

- Nocicepção é o sinal; dor é a experiência.
- A fibra Aδ traz a dor de primeira; a fibra C, a dor de segunda.
- O terminal periférico transduz; os canais de sódio disparam e conduzem.
- Na inflamação, o terminal fica mais sensível: limiar mais baixo, resposta maior.
- No corno dorsal, cada fibra termina numa lâmina, e a maioria dos neurônios são interneurônios.
- Uma via leva o onde e o quanto; outra, o caráter aversivo e a resposta do corpo.
- Não existe centro da dor: existe uma rede, e o tronco encefálico pode aumentar ou diminuir o sinal.

6. Autoavaliação

1. Qual a diferença entre nocicepção e dor, segundo a IASP?
2. Em qual dos quatro processos agem os AINEs, e por quê?
3. Por que a dor de uma batida no dedo vem em dois tempos?
4. Quanto tempo o sinal da fibra C leva para percorrer 1 metro, no mínimo e no máximo?
5. O que são nociceptores silenciosos?
6. Qual sensor responde ao calor, à acidez e à capsaicina, e o que acontece com ele na inflamação?
7. Por que o TRPA1 aparece como divergência quando o assunto é frio?
8. O que a história do Nav1.7 ensina sobre transformar um alvo genético em fármaco?
9. Onde terminam as fibras Aδ, C e Aβ no corno dorsal?
10. O que fazem as células ON e OFF do bulbo rostral ventromedial?

Gabarito

1. Nocicepção é o processo neural de codificação de estímulos nocivos; dor é a experiência. A dor não pode ser deduzida apenas da atividade dos neurônios sensoriais.
2. Na transdução: inibem as ciclo-oxigenases e reduzem as prostaglandinas que sensibilizam o terminal.
3. Porque a fibra Aδ, mielinizada, conduz rápido e traz a primeira dor, aguda e localizada; a fibra C, sem mielina, conduz devagar e traz a segunda, difusa e em queimação.
4. De 0,5 segundo, a 2 m/s, a 2 segundos, a 0,5 m/s.
5. Nociceptores C que respondem ao calor, mas não a estímulo mecânico, e só ganham sensibilidade mecânica depois de lesão.
6. O TRPV1. Na inflamação, bradicinina, NGF e prótons aumentam sua resposta ao calor, o que contribui para a hiperalgesia ao calor.
7. Porque ele é ativado por frio intenso em laboratório, mas os estudos com camundongos sem TRPA1 discordam sobre seu papel no frio; o principal sensor de frio é o TRPM8.
8. Que um alvo validado pela genética não garante um fármaco eficaz: inibidores seletivos de Nav1.7 raramente produziram analgesia, e o primeiro inibidor seletivo aprovado foi de Nav1.8, para dor aguda.
9. Aδ nas lâminas I e V; C nas lâminas I e II; Aβ nas lâminas III, IV e V.
10. As células ON facilitam e as OFF inibem a transmissão nociceptiva na medula; o balanço entre elas, recrutado por medo, doença e estresse, regula o ganho do sinal.

7. Referências verificadas

1. International Association for the Study of Pain. Terminology. iasp-pain.org/resources/terminology
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139(2):267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
4. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. Nat Rev Neurosci. 2010;11(12):823-836. doi:10.1038/nrn2947
5. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. Brain Res Rev. 2009;60(1):214-225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
6. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. J Clin Invest. 2010;120(11):3779-3787. doi:10.1172/JCI43766
7. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, et al. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. Front Neurosci. 2020;14:284. doi:10.3389/fnins.2020.00284
8. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. Pain. 2001;91(1-2):165-175. doi:10.1016/s0304-3959(00)00432-2
9. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD007393. doi:10.1002/14651858.CD007393.pub4
10. Gavva NR, Treanor JJS, Garami A, et al. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. Pain. 2008;136(1-2):202-210. doi:10.1016/j.pain.2008.01.024
11. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature. 2002;416(6876):52-58. doi:10.1038/nature719
12. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. Cell. 2006;124(6):1269-1282. doi:10.1016/j.cell.2006.02.023
13. Nassini R, Gees M, Harrison S, et al. Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor stimulation. Pain. 2011;152(7):1621-1631. doi:10.1016/j.pain.2011.02.051
14. Markham A. Gefapixant: first approval. Drugs. 2022;82(6):691-695. doi:10.1007/s40265-022-01700-8
15. Murthy SE, Loud MC, Daou I, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. Sci Transl Med. 2018;10(462):eaat9897. doi:10.1126/scitranslmed.aat9897

16. Szczot M, Liljencrantz J, Ghitani N, et al. PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. Sci Transl Med. 2018;10(462):eaat9892. doi:10.1126/scitranslmed.aat9892
17. Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, et al. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. Nature. 2018;555(7698):662-666. doi:10.1038/nature26137
18. Story GM, Peier AM, Reeve AJ, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. Cell. 2003;112(6):819-829. doi:10.1016/s0092-8674(03)00158-2
19. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature. 2006;444(7121):894-898. doi:10.1038/nature05413
20. Eagles DA, Chow CY, King GF. Fifteen years of NaV1.7 channels as an analgesic target: why has excellent in vitro pharmacology not translated into in vivo analgesic efficacy? Br J Pharmacol. 2022;179(14):3592-3611. doi:10.1111/bph.15327
21. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves novel non-opioid treatment for moderate to severe acute pain. 30 jan. 2025. fda.gov
22. Bertoch T, D'Aunno D, McCoun J, et al. Suzetrigine, a nonopioid NaV1.8 inhibitor for treatment of moderate-to-severe acute pain: two phase 3 randomized clinical trials. Anesthesiology. 2025;142(6):1085-1099. doi:10.1097/ALN.0000000000005460
23. Alvarez-Aguilar P, Picado-Loaiza S. Suzetrigine (a NaV1.8 inhibitor) versus placebo for acute postoperative pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2026;105(10):e47877. doi:10.1097/MD.0000000000047877
24. Chen SL, Liu MA, Swisher MW. Suzetrigine, a selective NaV1.8 inhibitor in acute and chronic pain: mechanistic insights, clinical outcomes, and future perspectives. Curr Opin Anaesthesiol. 2026;39(2):183-187. doi:10.1097/ACO.0000000000001599
25. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol. 1997;14(1):2-31. doi:10.1097/00004691-199701000-00002
26. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain. 2005;9(4):463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001
27. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). Exp Brain Res. 2010;205(1):1-12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1
28. Bialosky JE, Beneciuk JM, Bishop MD, et al. Unraveling the mechanisms of manual therapy: modeling an approach. J Orthop Sports Phys Ther. 2018;48(1):8-18. doi:10.2519/jospt.2018.7476
29. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. J Pain. 2014;15(12):1294-1304. doi:10.1016/j.jpain.2014.09.006
30. Rice D, Nijs J, Kosek E, et al. Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: state of the art and future directions. J Pain. 2019;20(11):1249-1266. doi:10.1016/j.jpain.2019.03.005



ENZO BENEVENTO

FISIOTERAPIA