

Effetti di un integratore alimentare, di una crema lenitiva e del loro uso combinato nella vulvodinia: studio clinico prospettico esplorativo a tre bracci

Effects of a Dietary Supplement, a Soothing Cream, and Their Combined Use in Vulvodynia: A Prospective Exploratory Three-Arm Clinical Study

Arrigo F.G. Cicero¹, Giulio Torello², Marianna Colasante², Miriana Griesi²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

² TL Pharma Consulting, 65129 Pescara

Abstract

Background: Vulvodynia is a chronic pain syndrome characterized by persistent vulvar pain, frequently associated with dyspareunia, spontaneous or provoked vestibular pain, and impaired quality of life. Available treatment options are heterogeneous and not always supported by conclusive evidence, highlighting the need to explore integrated approaches, including topical and nutraceutical products with potential soothing, anti-inflammatory, or neuromodulatory effects.

Objective: To evaluate the effects of Torello G., Food supplement for the treatment of vulvodynia, Italian patent publication n.° 102023000002385, assignee: TL Pharma Consulting S.r.l., 2024 (indicated as TL – Vulvodynia dietary supplement) and Torello G., Cosmetic for the treatment of vulvodynia, Italian patent publication n.° 102023000002403, assignee: TL Pharma Consulting S.r.l., 2024 (indicated as TL – Vulvodynia soothing cream) and their combined use on symptoms reported by women with suspected or diagnosed vulvodynia.

Methods: A prospective, open-label, three-arm clinical study was conducted. Fifty-one women were casually assigned to one of three groups: dietary supplement, soothing cream, or combined treatment. Participants used the assigned products for 60 consecutive days.

Endpoints included dyspareunia, spontaneous vestibular pain, provoked vestibular pain, symptoms of vulvovaginal infection, health-related quality of life assessed by the SF-36 questionnaire, and tolerability.

Results: Forty-nine participants completed the study. After 60 days, all three treatments were associated with significant within-group reductions in dyspareunia, spontaneous vestibular pain, and provoked vestibular pain. The combined treatment showed the highest proportion of participants reporting improvement in dyspareunia. Symptoms of vulvovaginal infection, which were low at baseline, did not change significantly. SF-36 scores improved across all groups and domains. Two participants discontinued the study because of digestive difficulties.

Conclusions: In this exploratory pilot study, TL – Vulvodynia dietary supplement, TL – Vulvodynia soothing cream, and their combined use were associated with within-group improvements in the main vulvodynia-related pain symptoms and health-related quality of life. The absence of a placebo group, the open-label design, and the limited sample size require cautious interpretation and support the need for future controlled studies.

Keywords: Vulvodynia; dyspareunia; nutraceuticals; soothing cream; quality of life; SF-36; palmitoylethanolamide



Abstract

Introduzione: La vulvodinia è una sindrome dolorosa cronica caratterizzata da dolore vulvare persistente, spesso associato a dispareunia, dolore vestibolare spontaneo o provocato e riduzione della qualità della vita. Le opzioni terapeutiche disponibili sono eterogenee e non sempre supportate da evidenze conclusive, rendendo di interesse la valutazione di approcci integrati, inclusi prodotti topici e nutraceutici con potenziale attività lenitiva, antinfiammatoria o neuromodulatrice.

Obiettivo: Valutare l'effetto di Torello G., *Food supplement for the treatment of vulvodynia, Italian patent publication n.° 102023000002385*, assignee: TL Pharma Consulting S.r.l., 2024 (indicato come TL – Vulvodinia integratore alimentare) e di Torello G., *Cosmetic for the treatment of vulvodynia, Italian patent publication n.° 102023000002403*, assignee: TL Pharma Consulting S.r.l., 2024 (indicato come TL – Vulvodinia crema lenitiva) e della loro combinazione sui sintomi riferiti da donne con sospetta o diagnosticata vulvodinia.

Metodi: È stato condotto uno studio clinico prospettico, a tre bracci, in aperto. Cinquantuno donne sono state assegnate casualmente a uno dei tre gruppi: integratore alimentare, crema lenitiva o trattamento combinato. Le partecipanti hanno utilizzato i prodotti per 60 giorni consecutivi.

Gli endpoint comprendevano dispareunia, dolore vestibolare spontaneo, dolore vestibolare provocato, sintomi da infezione vulvovaginale, qualità della vita valutata mediante SF-36 e tollerabilità.

Risultati: Quarantanove partecipanti hanno completato lo studio. Dopo 60 giorni, tutti e tre i trattamenti sono risultati associati a una riduzione significativa della dispareunia, del dolore vestibolare spontaneo e del dolore vestibolare provocato. Il trattamento combinato ha mostrato la maggiore quota di soggetti migliorati per dispareunia. I sintomi da infezione vulvovaginale, bassi al basale, non hanno mostrato variazioni significative.

I punteggi SF-36 sono migliorati in tutti i gruppi e in tutti i domini considerati. Due partecipanti hanno interrotto lo studio per difficoltà digestive.

Conclusioni: In questo studio pilota esplorativo, l'utilizzo di TL – Vulvodinia integratore alimentare, TL – Vulvodinia crema lenitiva e della loro combinazione è risultato associato a un miglioramento intra-gruppo dei principali sintomi dolorosi vulvodinici e della qualità della vita.

L'assenza di placebo, il disegno open-label e la numerosità contenuta richiedono cautela interpretativa e supportano la necessità di futuri studi controllati.

Parole chiave: vulvodinia; dispareunia; nutraceutici; crema lenitiva; qualità della vita; SF-36; palmitoiletanolamide

Introduzione

La vulvodinia è una sindrome dolorosa cronica definita come dolore vulvare di durata pari o superiore a tre mesi, in assenza di una causa chiaramente identificabile, sebbene possano essere presenti fattori associati di natura infiammatoria, neurologica, muscolare, ormonale o psicosessuale (1,2). Il dolore può essere descritto come bruciore, puntura, trafittura, pulsazione o sensazione urente, con intensità e distribuzione variabili da paziente a paziente (3). La condizione può essere classificata come localizzata o generalizzata, provocata o spontanea, intermittente o persistente, primaria o secondaria, e spesso interessa il vestibolo vulvare, configurando quadri clinici di vestibolodinia provocata (2,4).

Dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza riportata in letteratura varia approssimativamente dal 3% al 15%, mentre fino al 28% delle donne riferisce almeno un periodo di dolore vulvare nel corso della vita (5,6).

In donne giovani-adulte, fino all'8% può riportare dolore o discomfort vulvare tale da interferire con i rapporti sessuali (7). Nonostante l'impatto clinico, la vulvodinia rimane frequentemente sotto-diagnosticata: oltre la metà delle donne che si rivolgono a un professionista per dolore vulvare può non ricevere una diagnosi formale (7,8). La fisiopatologia è complessa e multifattoriale. Studi sperimentali e clinici suggeriscono il coinvolgimento di iperinnervazione vestibolare, sensibilizzazione nocicettiva, attivazione macrofagica e risposta neuroinfiammatoria locale (9,10). In alcune pazienti sono stati osservati livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1 β e TNF- α , e una risposta immunitaria aumentata verso antigeni infettivi o infiammatori (10,11). Anche l'ipertono e la disfunzione del pavimento pelvico, le pregresse infezioni vulvovaginali, le comorbidità dolorose croniche, i fattori psicosociali e la sensibilizzazione centrale possono contribuire alla persistenza dei sintomi (12,13).

Sul piano clinico, la vulvodinia si associa spesso a dispareunia, dolore vestibolare spontaneo o provocato, sintomi simil-vaginitici persistenti nonostante negatività degli accertamenti infettivologici, e riduzione significativa della qualità di vita sessuale, relazionale e psicologica (3,14).

Sono frequenti comorbidità ansioso-depressive e un impatto negativo sulla vita di coppia, sull'intimità e sulla percezione di validazione da parte dei curanti (8,15).

Per questo motivo, la valutazione dovrebbe includere anamnesi ginecologica, sessuale, dermatologica, infettivologica e psicosociale, esame vulvare accurato, *pain mapping* con *cotton-swab test* e valutazione del pavimento pelvico (3,16).

Le opzioni terapeutiche disponibili includono interventi educativi e comportamentali, igiene vulvare appropriata, terapia fisica del pavimento pelvico, trattamenti topici, farmaci sistemici ad azione neuromodulatrice, approcci psicologici, TENS, infiltrazioni locali e, nei casi refrattari selezionati, vestibulectomia (3,17,18). Tuttavia, l'evidenza disponibile resta eterogenea e non sempre conclusiva; una revisione sistematica ha evidenziato un rilevante effetto placebo negli studi farmacologici, sottolineando la necessità di trial meglio disegnati e di strategie terapeutiche multimodali (19). In questo contesto, prodotti topici o nutraceutici con potenziale azione lenitiva, antinfiammatoria, neuromodulatrice o di supporto alla barriera mucocutanea possono rappresentare un'area di interesse clinico, soprattutto nelle forme lievi-moderate e come parte di un approccio integrato, purché valutati con disegno metodologico trasparente e outcome sintomatologici misurabili.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio clinico prospettico, a tre bracci, in aperto, finalizzato a valutare l'effetto di TL – Vulvodinia integratore alimentare, TL – Vulvodinia crema lenitiva e della loro combinazione sui sintomi riferiti da donne con sospetta o diagnosticata vulvodinia. L'efficacia dei prodotti è stata valutata mediante confronto intra-gruppo tra il basale (T0) e il termine del periodo di trattamento (T1), dopo 60 giorni consecutivi di utilizzo. Le partecipanti sono state assegnate a uno dei tre gruppi di intervento: integratore alimentare, crema lenitiva, oppure integratore alimentare più crema lenitiva. Non è stata utilizzata una lista formale di randomizzazione; tuttavia, i prodotti sono stati distribuiti in modo casuale ai soggetti arruolati. Lo studio è stato condotto in aperto: sia le partecipanti sia il medico e gli operatori coinvolti erano a conoscenza della tipologia di trattamento assegnato.

Il protocollo clinico è stato verificato dal Comitato Tecnico Scientifico di Bio Basic Europe S.r.l. e lo studio è stato eseguito presso CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, sotto supervisione medica, in accordo con le procedure interne e con la normativa applicabile.

Tutte le partecipanti hanno fornito consenso informato prima dell'inclusione nello studio.

Popolazione in studio

Sono state considerate eleggibili donne di età compresa tra 18 e 70 anni, in buono stato di salute generale, con sospetto o diagnosi di vulvodinia e con valutazione soggettiva della dispareunia pari o superiore a 2 su scala VAS a 11 punti. I principali criteri di esclusione comprendevano gravidanza, allattamento o programmazione di gravidanza prima della conclusione dello studio; presenza di patologie concomitanti rilevanti, quali cancro, fibromialgia, malattie infiammatorie croniche intestinali o malattie autoimmuni; sensibilità nota a uno dei componenti; necessità di introdurre una nuova terapia rispetto a quella in corso al momento dell'arruolamento; condizioni giudicate dallo sperimentatore potenzialmente interferenti con sicurezza, aderenza al protocollo o interpretazione dei risultati; non autosufficienza nell'applicazione del dispositivo; mancato consenso.

Il calcolo della numerosità campionaria, assumendo potenza pari all'80%, errore di primo tipo α pari a 0,05 ed *effect size* pari a 0,827, ha indicato una numerosità minima di 15 soggetti per gruppo.

Considerando un *drop-out* atteso del 10%, sono stati programmati 17 soggetti per gruppo, per un totale di 51 partecipanti.

Interventi

Le partecipanti assegnate al gruppo integratore hanno assunto TL – Vulvodinia integratore alimentare per 60 giorni consecutivi, alla posologia di 2 compresse al giorno in un'unica somministrazione, da deglutire con abbondante acqua. Le partecipanti assegnate al gruppo crema hanno applicato TL – Vulvodinia crema lenitiva sulla parte interessata, con leggero massaggio, due volte al giorno per 60 giorni consecutivi. Le partecipanti assegnate al gruppo combinato hanno utilizzato entrambi i prodotti secondo le medesime modalità.

L'integratore alimentare conteneva palmitoiletanolamide, *Boswellia serrata* gommoresina estratto secco titolato al 65% in acidi boswellici, Noni succo del frutto in polvere (*Morinda citrifolia* L.), Rephyll® da *Piper nigrum* L. titolato al 6% in beta-cariofillene, Myrliq® da *Commiphora myrrha*, *Griffonia simplicifolia* estratto secco dei semi titolato al 25% in 5-idrossitriptofano, *Tanacetum parthenium* erba fiorita estratto secco titolato allo 0,5% in partenolidi, oltre ad agenti tecnologici.

La crema conteneva, tra gli altri componenti, palmitoi-

letanolamide, estratti di *Echinacea angustifolia*, *Calendula officinalis*, *Malva sylvestris* e *Chamomilla recutita*, 4-t-butilcicloesanol, beta-cariofillene, polvere di frutto di *Morinda citrifolia*, estratto di gomma di *Commiphora myrrha*, olio di *Lavandula angustifolia*, lisato di bifidi e lactobacilli.

Endpoint e valutazioni

L'endpoint primario era la variazione della dispareunia tra T0 e T1. Gli endpoint secondari comprendevano dolore vestibolare spontaneo, dolore vestibolare provocato, sintomi da infezione vulvovaginale, qualità della vita correlata alla salute valutata mediante questionario SF-36, e sicurezza/tollerabilità dei prodotti.

Dispareunia, dolore vestibolare spontaneo, dolore vestibolare provocato e sintomi da infezione vulvovaginale sono stati rilevati mediante intervista condotta dal professionista responsabile dello studio. Le partecipanti hanno espresso verbalmente il valore numerico più rappresentativo dell'intensità percepita utilizzando una scala VAS a 11 punti, da 0 (nessuna percezione) a 10 (percezione molto forte).

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante questionario SF-36, articolato in aree relative a funzione fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi, energia/fatica, benessere emotivo, funzionamento sociale, dolore, salute generale e cambiamento dello stato di salute. Punteggi più elevati indicano una migliore qualità della vita e una migliore funzionalità generale.

La sicurezza d'uso e la tollerabilità sono state valutate registrando gli effetti indesiderati riferiti spontaneamente dalle partecipanti durante il periodo di osservazione.

Analisi statistica

Gli endpoint quantitativi discreti sono stati descritti mediante mediana e intervallo interquartile. Per ciascuna variabile è stata valutata la distribuzione delle differenze appaiate tra T0 e T1; il confronto intra-gruppo è stato quindi effettuato mediante il test non parametrico più appropriato per dati appaiati, cioè test dei segni per ranghi di Wilcoxon o test dei segni. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0,05$.

I dati del questionario SF-36 sono stati sintetizzati come punteggi di dominio a T0 e T1, e come variazione assoluta tra i due tempi. Gli eventi indesiderati sono stati descritti come frequenza assoluta e percentuale. Le analisi sono state effettuate mediante RStudio 2025.05.1+543.

Risultati

Flusso dello studio e tollerabilità

Complessivamente sono state arruolate 51 donne, 17 per ciascun gruppo di trattamento (Figura 1).

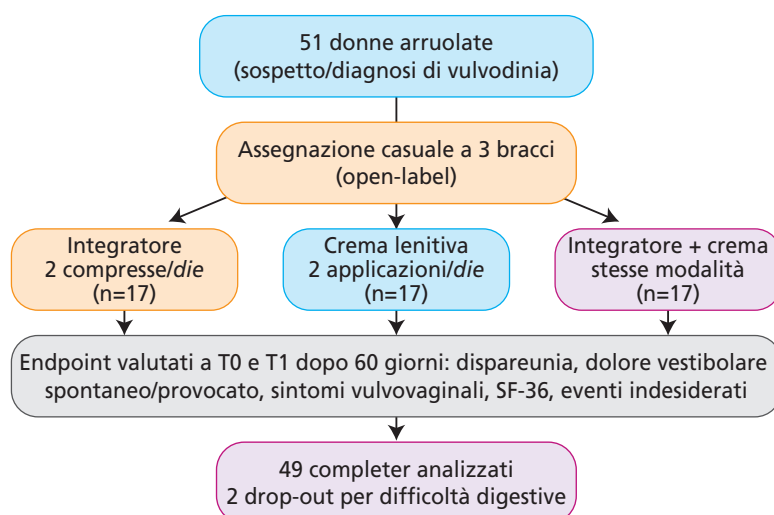
Durante il trial, 2 soggetti hanno sviluppato effetti indesiderati, descritti come difficoltà digestive, e hanno interrotto la partecipazione. Le analisi di efficacia sono state quindi condotte sul campione di 49 partecipanti che ha completato il periodo di trattamento.

La frequenza complessiva di eventi indesiderati è stata pari a 2/51 soggetti, corrispondente al 3,9% della popolazione arruolata.

Sintomi vulvodinici valutati con scala VAS

Dopo 60 giorni di trattamento, tutti e tre i gruppi hanno mostrato una riduzione significativa della dispareunia, del dolore vestibolare spontaneo e del dolore vestibolare

Disegno dello studio e flusso delle partecipanti



Schema riassuntivo del disegno dello studio: 51 donne arruolate e assegnate casualmente ai tre bracci di trattamento; 49 soggetti hanno completato i 60 giorni di osservazione. Due partecipanti hanno interrotto lo studio per difficoltà digestive.

Figura 1

provocato. La riduzione più marcata della dispareunia è stata osservata nel gruppo trattato con integratore e crema in combinazione, nel quale la mediana è passata

da 2,5 a 1,0 e il 100% delle partecipanti ha riferito un miglioramento (Tabella 1 e Figura 2).

I sintomi da infezione vulvovaginale erano bassi al basale

ANDAMENTO DEGLI ENDPOINT SINTOMATOLOGICI VALUTATI MEDIANTE SCALA VAS NEI TRE GRUPPI DI TRATTAMENTO

Endpoint	Gruppo	T0 mediana (IQR)	T1 mediana (IQR)	p-value	Test
Dispareunia	Integratore	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,8-3,0)	<0,001	Test dei segni
	Crema lenitiva	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,016	Test dei segni
	Integratore + crema	2,5 (2,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	<0,001	Test dei segni
Dolore vestibolare spontaneo	Integratore	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,3)	0,031	Test dei segni
	Crema lenitiva	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,008	Test dei segni
	Integratore + crema	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,8-1,0)	0,016	Test dei segni
Dolore vestibolare provocato	Integratore	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,8-1,3)	0,012	Wilcoxon
	Crema lenitiva	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	<0,001	Test dei segni
	Integratore + crema	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	<0,001	Test dei segni
Sintomi da infezione vulvovaginale	Integratore	0,0	0,0	0,500	Test dei segni
	Crema lenitiva	0,0	0,0	0,500	Test dei segni
	Integratore + crema	0,0	0,0	1,000	Test dei segni

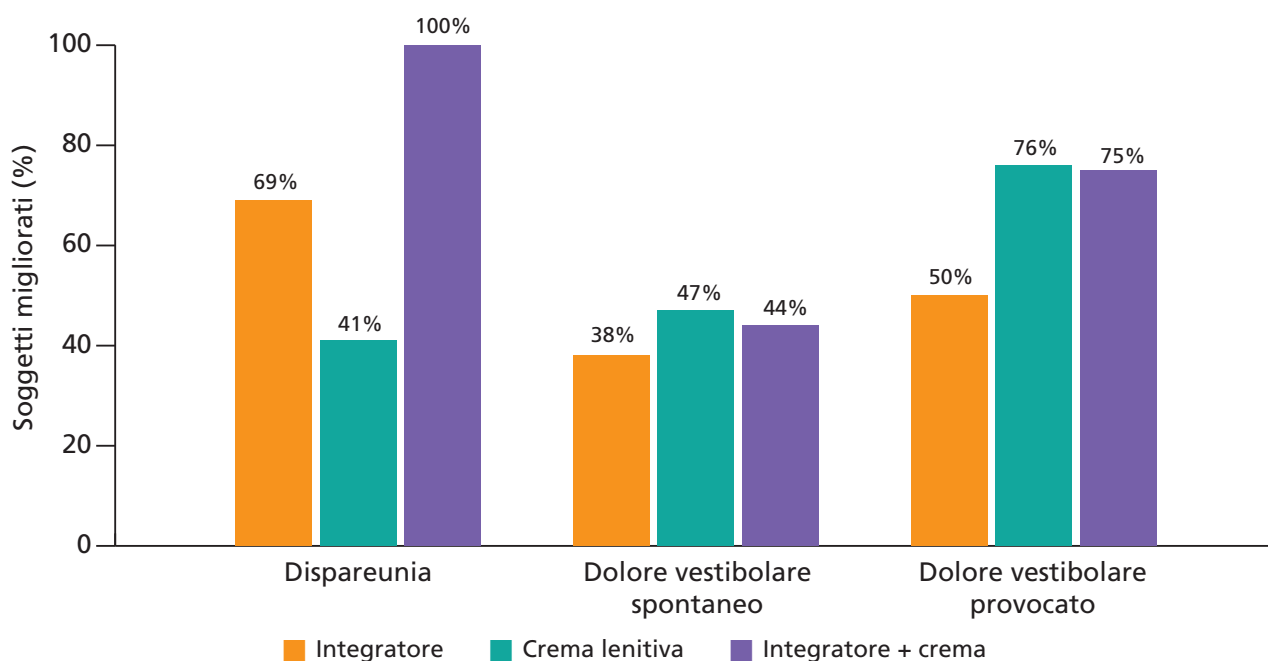
I dati sono espressi come mediana e intervallo interquartile, quando disponibile.

Tabella

1

Percentuale di partecipanti con miglioramento dei principali sintomi

Miglioramento soggettivo dei sintomi dopo 60 giorni



Figura

2

e non hanno mostrato variazioni statisticamente significative (Figura 3).

Qualità della vita correlata alla salute

I punteggi SF-36 hanno mostrato un miglioramento in tutti i domini considerati e in tutti i gruppi di trattamento.

Nel gruppo integratore si sono osservati incrementi in particolare per limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (+18 punti), limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi (+22 punti), benessere emotivo (+14 punti) ed energia/fatica (+12 punti). Nel gruppo crema lenitiva i maggiori incrementi hanno riguardato limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi (+18 punti), cambiamento di salute (+15 punti), benessere emotivo (+14 punti) ed energia/fatica (+12 punti). Nel gruppo combinato, gli incrementi più rilevanti hanno riguardato limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (+21 punti), cambiamento di salute (+20

punti), limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi (+20 punti), benessere emotivo e funzionamento sociale (+16 punti ciascuno) (Tabella 2 e Figura 4).

Discussione

La vulvodinia è una sindrome particolarmente disagiata ed impattante sulla qualità di vita percepita delle donne. La farmacoterapia convenzionale non è in genere indicata per il trattamento delle forme più lievi, e non è sempre efficace.

Nel complesso, i risultati del presente studio indicano che 60 giorni di trattamento con TL – Vulvodinia integratore alimentare, TL – Vulvodinia crema lenitiva o la loro combinazione sono stati associati a un miglioramento intra-gruppo di dispareunia, dolore vestibolare spontaneo e dolore vestibolare provocato. Il trattamento combinato ha mostrato la quota più elevata di soggetti migliorati per la dispareunia.

Percentuale di partecipanti con miglioramento dei principali sintomi

Variazione delle mediane dei punteggi VAS dopo 60 giorni

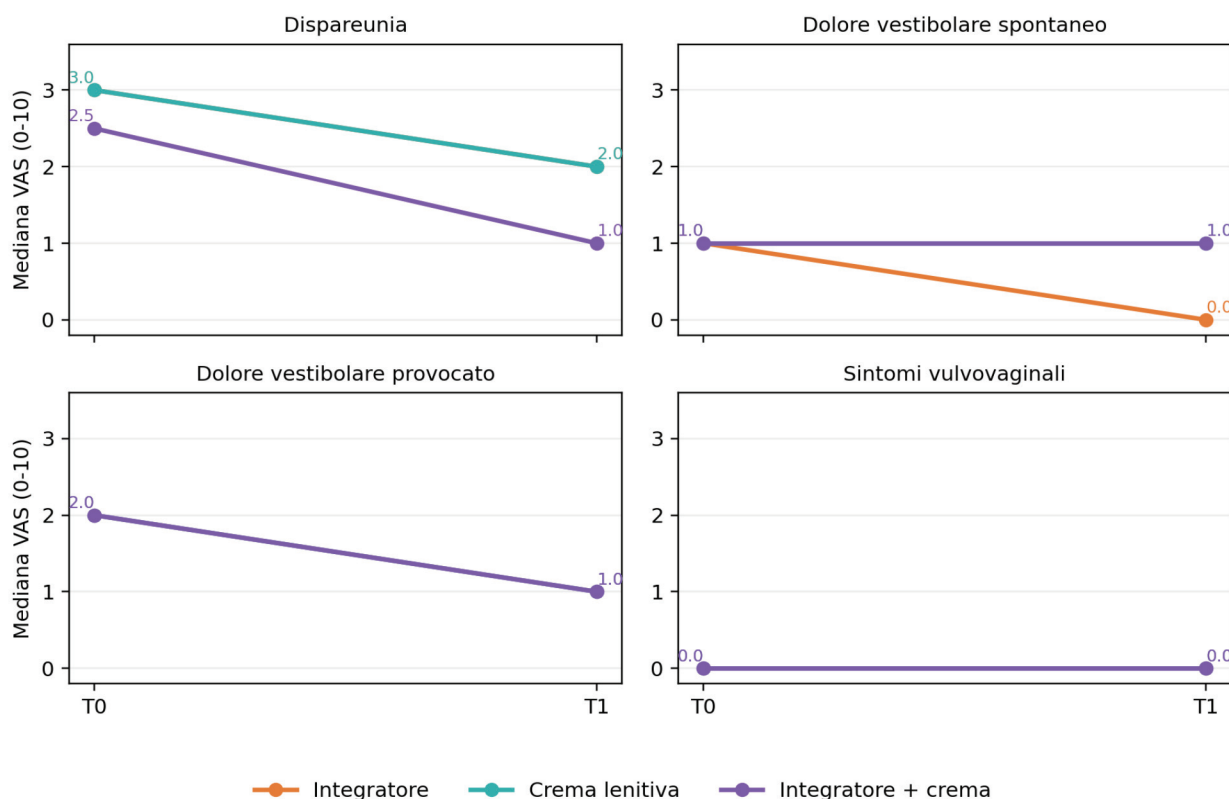


Figura 3

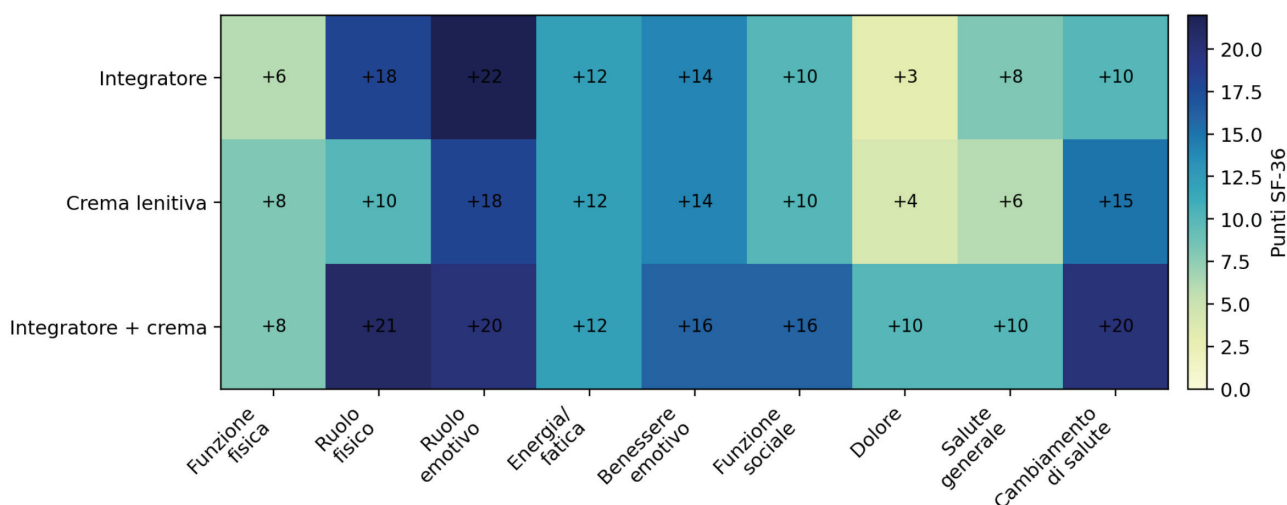
VARIAZIONE ASSOLUTA DEI PUNTEGGI SF-36 TRA T1 E T0 NEI TRE GRUPPI DI TRATTAMENTO

Dominio SF-36	Integratore Δ	Crema lenitiva Δ	Integratore + crema Δ
Funzione fisica	+6	+8	+8
Ruolo fisico	+18	+10	+21
Ruolo emotivo	+22	+18	+20
Energia/fatica	+12	+12	+12
Benessere emotivo	+14	+14	+16
Funzione sociale	+10	+10	+16
Dolore	+3	+4	+10
Salute generale	+8	+6	+10
Cambiamento di salute	+10	+15	+20

Tabella 2

Variazione dei domini SF-36

Variazione dei domini SF-36 (T1-T0)



Heatmap delle variazioni dei domini SF-36 tra T1 e T0. Valori positivi indicano un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute.

Figura 4

I sintomi correlabili all'infezione vulvovaginale non si sono modificati in modo significativo, verosimilmente anche in relazione alla bassa intensità al basale.

Tutti e tre i trattamenti sono stati associati a un miglioramento dei domini SF-36, con un profilo di tollerabilità complessivamente favorevole.

Nel presente studio, la riduzione della dispareunia e del dolore vestibolare nei tre bracci è coerente con un razio-

nale multimodale, poiché la vulvodinia coinvolge neuroinfiammazione, attivazione immunitaria e sensibilizzazione nocicettiva periferica (9-11,20-22).

La palmitoiletanolamide (PEA), presente sia nell'integratore sia nella crema, modula la risposta mastocitaria e il rilascio di mediatori pro-infiammatori; dati preliminari nel dolore pelvico cronico mostrano inoltre riduzioni della VAS dopo 30-60 giorni, intervallo sovrapponibile a

quello dello studio (23,37,38). Il beta-cariofillene, agonista selettivo CB2, riduce mediatori quali IL-1 β , IL-6, TNF- α e NF- κ B, mentre gli acidi boswellici inibiscono la 5-lipossigenasi; *Morinda citrifolia* e i furanodieni della mirra aggiungono attività antiossidanti, antinfiammatorie e analgesiche (24-33,39).

Per la crema, il 4-t-butilcicloesano antaggonizza TRPV1 e riduce PGE2 e TNF, meccanismi pertinenti a bruciore e ipersensibilità locale (35). Gli estratti lenitivi e i lisati batterici possono sostenere il comfort mucocutaneo e l'omeostasi vaginale, aspetto potenzialmente rilevante alla luce delle associazioni tra microbiota e vestibolodinia (36).

La *Griffonia*, fonte di 5-HTP, può contribuire a modulare positivamente la componente affettiva del dolore ed

i domini emotivi dell'SF-36, sebbene l'evidenza citata sia preclinica (34). La maggiore quota di miglioramento nel gruppo combinato è pertanto compatibile con la complementarità tra azione sistemica e locale; tuttavia il disegno *open-label*, l'assenza di placebo e la limitata numerosità non consentono di stabilire causalità né di attribuire l'effetto a un singolo componente (19).

Lo studio ha natura esplorativa e generatrice di ipotesi. L'assenza di placebo, il disegno *open-label*, la numerosità contenuta e l'assenza di una lista formale di randomizzazione impediscono di attribuire con certezza causale i miglioramenti osservati ai trattamenti. Tuttavia, i risultati sono molto promettenti e lasciano spazio a futuri approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA

- Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, et al. Williams Gynecology. 4th ed. McGraw-Hill Education; 2020.
- Hoffstetter S, Shah M. Vulvodynia. Clin Obstet Gynecol. 2015;58:536-545.
- Schlaeger JM, Glayzer JE, Villegas-Downs M, et al. Evaluation and treatment of vulvodynia: state of the science. J Midwifery Womens Health. 2023;68:9-34.
- Stenson AL. Vulvodynia: diagnosis and management. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:493-508.
- Barnabei VM. Vulvodynia. Clin Obstet Gynecol. 2020;63:752-769.
- Domenici L, Perniola G, Giorgini M, et al. Vulvodynia: current opinion and treatment strategies. Minerva Ginecol. 2016;68:727-732.
- Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RH, et al. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. Am J Obstet Gynecol. 2014;210:40.e1-40.e8.
- Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, et al. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. J Sex Med. 2016;13:291-304.
- Barry CM, Matusica D, Haberberger RV. Emerging evidence of macrophage contribution to hyperinnervation and nociceptor sensitization in vulvodynia. Front Mol Neurosci. 2019;12:186.
- Gerber S, Witkin SS, Stucki D. Immunological and genetic characterization of women with vulvodynia. J Med Life. 2008;1:432-438.
- Reed BD, Plegue MA, Sen A, et al. Nerve growth factor and selected cytokines in women with and without vulvodynia. J Low Genit Tract Dis. 2018;22:139-146.
- Velikonja L, Giovannetti O, Adams MA, et al. Innervation of the human vulvar vestibule: a comprehensive review. Clin Anat. 2023;36:18-27.
- Reed BD, Harlow SD, Sen A, et al. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. Obstet Gynecol. 2012;120:145-151.
- Yong PJ, Sadownik L, Brotto LA. Concurrent deep-superficial dyspareunia: prevalence, associations, and outcomes in a multidisciplinary vulvodynia program. J Sex Med. 2015;12:219-227.
- Tribo MJ, Canal C, Banos JE, et al. Pain, anxiety, depression, and quality of life in patients with vulvodynia. Dermatology. 2020;236:255-261.
- Harm-Ernandes I, Boyle V, Hartmann D, et al. Assessment of the pelvic floor and associated musculoskeletal system: guide for medical practitioners. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2021;27:711-718.
- Prendergast SA. Pelvic floor physical therapy for vulvodynia: a clinician's guide. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017;44:509-522.
- Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, et al. Multimodal physical therapy versus topical lidocaine for provoked vestibulodynia: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2021;224:189.e1-189.e12.
- Miranda Varella Pereira G, Soriano Marcolino M, Silveira Nogueira Reis Z, et al. A systematic review of drug treatment of vulvodynia: evidence of a strong placebo effect. BJOG. 2018;125:1216-1224.
- Seckin-Alac E, Akhant SE, Bastu E, Tuzlalik S, Yavuz E. Elevated tissue levels of tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis syndrome. Clin Exp Obstet Gynecol. 2014;41(6):691-693.
- Tommola P, Butzow R, Unkila-Kallio L, Paavonen J, Meri S. Activation of vestibule-associated lymphoid tissue in localized provoked vulvodynia. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(4):476.e1-476.e8.
- Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, et al. Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a mouse model of vulvodynia. Sci Transl Med. 2011;3(101):101ra91.
- Abramo F, Campora L, Albanese F, et al. Increased levels of palmitoylethanolamide and other bioactive lipid mediators and enhanced local mast cell proliferation in canine atopic dermatitis. BMC Vet Res. 2014;10:21.

24. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flaman N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J Leukoc Biol.* 2015;97:1049-1070.
25. Mlost J, Wasik A, Starowicz K. Role of endocannabinoid system in dopamine signalling within the reward circuits affected by chronic pain. *Pharmacol Res.* 2019;143:40-47.
26. Paula-Freire LIG, Andersen ML, Gama VS, Molska GR, Carlini ELA. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. *Phytomedicine.* 2014;21:356-362.
27. Scandiffio R, Geddo F, Cottone E, et al. Protective effects of (E)-beta-caryophyllene in chronic inflammation. *Nutrients.* 2020;12:3273.
28. Dussosoy E, Brat P, Bony E, et al. Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). *J Ethnopharmacol.* 2011;133:108-115.
29. Mohamad Shalan NAA, Mustapha NM, Mohamed S. *Morinda citrifolia* leaf enhanced performance by improving angiogenesis, mitochondrial biogenesis, antioxidant, anti-inflammatory and stress responses. *Food Chem.* 2016;212:443-452.
30. Lee D, Yu JS, Huang P, et al. Identification of anti-inflammatory compounds from Hawaiian noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice. *Molecules.* 2020;25:4968.
31. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential anti-inflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73:255-261.
32. Dolara P, Luceri C, Ghelardini C, et al. Analgesic effects of myrrh. *Nature.* 1996;379(6560):29.
33. Chen YH, Chen WC, Tsai KS, et al. Efficacy of frankincense and myrrh in treatment of acute interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Chin J Integr Med.* 2020;26(7):519-526.
34. Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Zanolì P. Anxiolytic-like effect of *Griffonia simplicifolia* Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine.* 2011;18:848-851.
35. Sulzberger M, Worthmann AC, Holtzmann U, et al. Effective treatment for sensitive skin: 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 1:9-17.
36. De Seta F, Lonnee-Hoffmann R, Campisciano G, et al. The vaginal microbiome: III. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26(1).
37. Palomba R, De Simone MG, Giovannini A, Bonaccia P, Pinto D. Use of palmitoylethanolamide (PEA) plus polydatin in chronic pelvic pain. Presented at: SIAARTI; 2010; Parma, Italy.
38. Calabro RS, Gervasi G, Marino S, Mondo PN, Bramanti P. Misdiagnosed chronic pelvic pain: pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med.* 2010;11(5):781-784.
39. Germano A, Occhipinti A, Barbero F, Maffei ME. A pilot study on bioactive constituents and analgesic effects of MyrLiq, a *Commiphora myrrha* extract with a high furanodiene content. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3804356.