

Roberto S. Heck

**REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA
DIAGNÓSTICA DE CULTURAS POR SWAB EM COMPARAÇÃO À
BIÓPSIA DE TECIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PÉ
DIABÉTICO**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para qualificação no
Mestrado em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2025

Roberto S. Heck

**REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA
DIAGNÓSTICA DE CULTURAS POR SWAB EM COMPARAÇÃO À
BIÓPSIA DE TECIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PÉ
DIABÉTICO**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para qualificação no
Mestrado em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Lessandra Michelin

Caxias do Sul

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

H448r Heck, Roberto Scheibler

Revisão sistemática com meta-análise sobre a acurácia diagnóstica de culturas por *swab* em comparação à biópsia de tecido para o diagnóstico de infecções em pé diabético [recurso eletrônico] / Roberto Scheibler Heck. – 2025.

Dados eletrônicos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.

Orientação: Lessandra Michelin.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Pé diabético. 2. Biópsia. 3. Diagnóstico microbiológico. I. Michelin, Lessandra, orient. II. Título.

CDU 2. ed.: 616.379-008.64

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

PROF. DR. JOSÉ MAURO MADI

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE CULTURAS POR SWAB EM COMPARAÇÃO À BIÓPSIA DE TECIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PÉ DIABÉTICO

Roberto Scheibler Heck

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Investigação clínica e Epidemiológica.

Caxias do Sul, 29 de Agosto de 2025.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Darcy Ribeiro Pinto Filho
Universidade de Caxias do Sul

Prof. Dra. Claudia Wollheim
Universidade de Caxias do Sul

Prof. Dr. Pierre Galvagni Silveira
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dra. Lessandra Michelin Rodriguez Lins
Universidade de Caxias do Sul
Orientadora

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, sabedoria e serenidade concedidas ao longo desta jornada. Sem a Sua presença em minha vida, nada disso seria possível.

À minha esposa Gabriele, meu porto seguro, que me apoia em todas as decisões e está sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis e nos mais felizes. Sua parceria foi essencial para que eu chegasse até aqui. Ao meu filho Benício, o bem mais precioso que tenho, cuja existência me inspira diariamente a ser melhor. Ao meu cão Jack, por seu amor incondicional e companhia fiel, que tantas vezes trouxe leveza aos dias mais desafiadores.

Agradeço profundamente aos meus pais, Vanderlei e Liane, e à minha irmã Fernanda, por terem me ensinado os verdadeiros valores da vida e por sempre acreditarem no meu potencial.

À professora Dra. Lessandra Michelin, minha orientadora, expresso minha imensa gratidão por sua confiança, dedicação e orientação incansável durante todo este trabalho. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento desta dissertação.

Aos membros da banca avaliadora, Professor Dr. Darcy Pinto, Professor Dr. Luciano Selistre e Professor Dr. Pierre G. Silveira, agradeço pela disponibilidade, pelas valiosas contribuições e pelo olhar atento e crítico que enriqueceram este trabalho.

Estendo ainda meus agradecimentos a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica. Cada um, com seu conhecimento e dedicação, contribuiu para que eu pudesse chegar a este momento e concluir esta importante etapa da minha vida.

Muito obrigado a todos que, de alguma forma, estiveram ao meu lado nesta caminhada.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERÊNCIAS	5
3 ARTIGO - REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE CULTURAS POR SWAB EM COMPARAÇÃO À BIÓPSIA DE TECIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PÉ DIABÉTICO	8
3.1 RESUMO	8
3.2 INTRODUÇÃO.....	10
3.3 MÉTODOS.....	12
3.3.1 Critérios de elegibilidade	12
3.3.2 Estratégia de busca e procedimento de seleção de estudos	12
3.3.3 Extração de dados	14
3.3.4 Avaliação do risco de viés.....	14
3.3.5 Análise de dados.....	15
3.4 RESULTADOS.....	16
3.4.1 Características dos estudos, participantes e técnicas	17
3.4.2 Espécies microbianas identificadas em infecções do pé diabético ..	25
3.4.3 Acurácia diagnóstica para infecções do pé diabético.....	26
3.5 DISCUSSÃO	32
3.6 REFERÊNCIAS	36
4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	41
5. PERPECTIVAS FUTURAS	42
6. CONCLUSÃO	43
7. APÊNDICES.....	44
7.1 E-MAIL DE SUBMISSÃO	44
7.2 ARTIGO EM INGLÊS	45

Lista de Figuras e Tabelas

Apêndice S1. Estratégias de busca.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.

Tabela 1. Características dos estudos que examinaram a acurácia diagnóstica das culturas por swab versus biópsia de tecido na detecção de feridas infectadas do pé diabético.

Tabela S1. Avaliação do risco de viés.

Figura 2. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

Figura 3. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções gram-negativas no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

4. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções gram-positivas no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

Abreviações e Símbolos

AUC - *area under the curve*
CBRG - *Cochrane Back Review Group*
CINAHL - *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CIs - *confidence intervals*
DOR – *diagnostic odds ratio*
FP - *false positives*
FN - *false negatives*
MALDI-TOF - *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight*
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina
NPV - *negative predictive value*
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
PPV- *positive predictive value*
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*
QUADAS 2 - *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*
REML - *restricted maximum likelihood*
RevMan - *Review Manager software*
SROC - *summary receiver operating characteristic*
TP - *true positives*
TN - *true negatives*
 τ^2 - *Variance components*

Resumo

Objetivo: Avaliar e comparar a precisão diagnóstica de culturas de *swab* versus biópsia de tecido para identificar patógenos causadores, e analisar a concordância entre os resultados microbiológicos obtidos por ambos os métodos. Além disso, comparar a sensibilidade, especificidade e o desempenho diagnóstico global das culturas de *swab* e biópsias de tecido, usando a biópsia de tecido como padrão de referência em feridas infectadas no pé diabético.

Métodos: Realizamos uma revisão sistemática e meta-análise utilizando as bases de dados CINAHL, Embase e PubMed para estudos publicados desde a origem da base de dados até 9 de abril de 2025. Estudos elegíveis compararam a precisão diagnóstica ou a lista de patógenos de culturas de *swab* versus biópsia de tecido em pacientes adultos diagnosticados com infecções em pé diabético. Foi realizada uma meta-análise de precisão diagnóstica com efeito aleatório.

Resultados: Dezessete estudos foram incluídos, totalizando 1.581 participantes. Culturas de *swab* identificaram um total de 765 patógenos microbianos gram-positivos em comparação com 875 identificados por biópsias de tecido, e 457 patógenos gram-negativos em comparação com 452 identificados por biópsias de tecido. As três espécies microbianas mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* (~12,0%), *Streptococcus spp.* (~5,0%) e *Enterococcus spp.* (~4-5%). As taxas de concordância entre as espécies microbianas de culturas de *swab* e biópsias de tecido foram altamente heterogêneas, variando de 25% a 90%. Cinco estudos relataram informações suficientes e foram incluídos na meta-análise. A sensibilidade e especificidade combinadas das culturas de *swab* para detectar feridas infectadas em pé diabético foram de 84,8% e 68,0%, respectivamente, usando a biópsia de tecido como padrão de referência. Análises de subgrupos indicaram melhores sensibilidade e especificidade combinadas para patógenos gram-negativos (85,2% e 92,9%, respectivamente) em comparação com patógenos gram-positivos (76,8% e 81,0%, respectivamente).

Conclusão: Nossos achados indicam que culturas de *swab* oferecem bom desempenho diagnóstico para identificar patógenos gram-negativos e podem ser aceitáveis para detectar infecções gram-positivas. Embora a biópsia de tecido permaneça como padrão de referência, o *swab* representa uma alternativa prática e

acessível, principalmente em ambientes com recursos limitados, infecções em estágio inicial ou superficiais, e em casos onde a biópsia é contraindicada.

Palavras-chave: Pé diabético, *Swab*, Biópsia, Precisão diagnóstica

1 INTRODUÇÃO

O pé diabético é uma complicação importante do diabetes mellitus, manifestada por alterações patológicas que incluem ulcerações, infecções e destruição dos tecidos profundos, frequentemente levando à necessidade de amputações. O desenvolvimento do pé diabético é multifatorial, envolvendo neuropatia periférica, doença arterial periférica e uma resposta imunológica comprometida. A neuropatia periférica resulta na perda de sensibilidade protetora, o que predispõe os pacientes a traumas repetitivos e ulcerações sem que percebam a gravidade das lesões (1). A doença arterial periférica, por sua vez, reduz o fluxo sanguíneo, comprometendo a cicatrização e favorecendo a isquemia dos tecidos (2). Além disso, pacientes diabéticos apresentam uma resposta imunológica alterada, diminuindo a capacidade de combater infecções. Estudos mostram que a neuropatia diabética e a insuficiência vascular são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de úlceras nos pés, e juntos, eles aumentam significativamente a probabilidade de infecções crônicas e complicações graves (3).

As infecções no pé diabético são uma das causas mais frequentes de hospitalização entre pacientes com diabetes, representando uma carga significativa tanto para o sistema de saúde quanto para os próprios pacientes. Dados indicam que aproximadamente 25% dos pacientes diabéticos desenvolverão uma úlcera no pé ao longo da vida, e cerca de metade dessas úlceras evoluirá para um quadro infeccioso (4). As infecções do pé diabético são frequentemente causadas por bactérias resistentes a diversas classes antimicrobianas, e aproximadamente um quinto das infecções são polimicrobianas, envolvendo bactérias aeróbias e anaeróbias. Patógenos comuns incluem *Staphylococcus aureus* (especialmente cepas resistentes à meticilina, como MRSA), *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e anaeróbios como *Bacteroides spp* e *Peptostreptococcus spp* (5). A presença de biofilmes bacterianos nas feridas crônicas é um desafio adicional, pois esses biofilmes formam uma barreira física que protege as bactérias dos antibióticos e do sistema imunológico do hospedeiro, dificultando o tratamento e aumentando o risco de complicações (6). Estudos recentes destacam que infecções complexas do pé diabético estão associadas a um aumento significativo na duração da hospitalização, custos hospitalares e taxas de mortalidade (3,7).

O diagnóstico microbiológico preciso e oportuno é fundamental para o controle eficaz das infecções do pé diabético. A identificação correta dos patógenos causadores permite a escolha de terapias antimicrobianas adequadas, prevenindo o uso inadequado de antibióticos de amplo espectro, o que é essencial para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana (8). Além disso, um diagnóstico microbiológico preciso pode melhorar significativamente os resultados clínicos, ajudando a evitar amputações, acelerar a cicatrização das feridas e reduzir a morbidade e mortalidade associadas às infecções do pé diabético (9). A identificação dos patógenos também permite um monitoramento mais eficaz das infecções e a avaliação da resposta ao tratamento, orientando terapias de forma dinâmica e personalizada. Estudos recentes sugerem que a implementação de protocolos de diagnóstico microbiológico em centros de tratamento de feridas pode reduzir significativamente as taxas de amputação e melhorar os desfechos clínicos (10).

As técnicas para o diagnóstico de infecções em pé diabético têm evoluído significativamente, incorporando métodos tradicionais e avançados para fornecer uma avaliação precisa e rápida das infecções. Recentemente, técnicas moleculares como a PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e a metagenômica têm complementado as abordagens tradicionais. A PCR permite a detecção rápida e específica de patógenos, enquanto a metagenômica oferece uma análise abrangente da microbiota da ferida, incluindo patógenos raros e não cultiváveis, porém muito tem sido discutido sobre o valor clínico desses resultados. Estas técnicas melhoram a precisão do diagnóstico microbiológico, porém não confirmam que agentes identificados correspondem aos reais responsáveis pelo processo infeccioso (11). Outro exemplo é a espectrometria de massa MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight*), que tem sido utilizada para a identificação rápida de microrganismos isolados, acelerando o processo diagnóstico, porém não consegue distinguir infecção e colonização ou contaminação de coleta (12). Além desses critérios de acurácia para determinar o real agente de infecção, a integração dessas tecnologias no ambiente clínico ainda enfrenta desafios, como custos elevados e a necessidade de infraestrutura especializada. Enquanto ainda essas tecnologias não são a realidade para a maioria dos serviços de atendimento ambulatorial e hospitalar, métodos tradicionais são os mais utilizados. Tradicionalmente, a cultura microbiológica de

amostras coletadas por swab de ferida ou biópsia tecidual permanecem amplamente utilizadas por serem práticos e acessíveis (13).

O swab de ferida é uma técnica não invasiva amplamente utilizada na prática clínica devido à sua simplicidade, rapidez e menor desconforto para o paciente. Esse método envolve a coleta de material superficial da úlcera com um swab estéril. Existem duas técnicas para realizar a coleta de swab, técnica de Levine que consiste na rotação do swab sobre uma área de 1cm² da ferida e a técnica Z em que é realizado a rotação do swab entre os dedos em zigue-zague sem tocar as bordas da ferida (14). Estudos indicam que, quando realizado corretamente, o swab de ferida pode ser eficaz na identificação de patógenos superficiais, sendo uma ferramenta útil na prática clínica diária. No entanto, a técnica apresenta limitações significativas. A possibilidade de contaminação por flora comensal da pele é uma preocupação, pois pode levar a resultados falso-positivos que confundem o diagnóstico (13). Além disso, o swab tem menor acurácia na detecção de patógenos presentes em tecidos profundos, o que é uma limitação importante em casos de infecções profundas ou osteomielite (15). A variabilidade na técnica de coleta entre os profissionais de saúde pode comprometer a reprodutibilidade e a validade dos resultados, destacando a necessidade de treinamento padronizado para a realização do procedimento (16). A sensibilidade do swab de ferida é relatada na literatura como aproximadamente 60-70%, com uma especificidade de cerca de 50-60% (5). Essa variabilidade nos resultados pode ser atribuída à técnica de coleta e à contaminação superficial, o que limita a confiabilidade do método.

A biópsia tecidual é considerada o padrão-ouro para a coleta de amostras microbiológicas em infecções de pé diabético, pois permite a obtenção de tecido profundo, minimizando a contaminação superficial e proporcionando uma avaliação mais precisa da carga bacteriana e da presença de patógenos invasores (17). Estudos recentes destacam que a biópsia tecidual tem uma sensibilidade e especificidade superiores a 90% na identificação de infecções profundas e osteomielite, o que a torna uma ferramenta diagnóstica altamente valiosa (13). No entanto, a biópsia é um procedimento invasivo, associado a maior dor, risco de sangramento e potencial de complicações, o que pode limitar sua aplicabilidade em determinados pacientes. Além disso, a realização de biópsias requer habilidade técnica e pode não estar prontamente disponível em todos os centros de saúde, o que representa uma barreira

adicional para sua utilização rotineira (18). A invasividade do procedimento também aumenta o risco de complicações infecciosas e pode retardar a cicatrização da ferida, aspectos que devem ser cuidadosamente considerados ao decidir pelo uso deste método (19).

O diagnóstico microbiológico do pé diabético é uma ferramenta essencial na gestão eficaz dessa complicação grave do diabetes mellitus. Embora o *swab* de ferida e a biópsia tecidual tenham suas respectivas vantagens e limitações, a escolha do método deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa das características da infecção e das necessidades do paciente. A análise cultural das amostras, independentemente do método de coleta, continua sendo a referência para identificação de patógenos e na orientação do tratamento antimicrobiano (20).

Em locais onde a biópsia de tecido para diagnóstico de infecções em pé diabético não está disponível ou é contraindicada, a utilização de *swabs* como método para coleta de amostras para cultura tem sido documentada como uma alternativa viável. Contudo, numerosos serviços de saúde desconsideram essa abordagem, optando pelo tratamento empírico, o que pode culminar em erros diagnósticos, prolongamento do processo infeccioso, administração inadequada de antibióticos e potencial indução de resistência antimicrobiana (21). Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática e meta-análise para comparar a precisão diagnóstica de culturas obtidas por *swab* com aquelas obtidas por biópsia de tecido, a fim de determinar se a cultura através da coleta por *swab* pode ser uma alternativa eficaz para orientar decisões terapêuticas.

2 REFERÊNCIAS

1. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75. doi: 10.1056/NEJMra1615439.
2. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-33. doi: 10.1093/cid/cis346.
3. Soldevila-Boixader L, Fernández AP, Laguna JM, Uçkay I. Local Antibiotics in the Treatment of Diabetic Foot Infections: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 9;12(1):124. doi: 10.3390/antibiotics12010124.
4. Mponponsuo K, Sibbald RG, Somayaji R. A Comprehensive Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Diabetic Foot Infections. *Adv Skin Wound Care*. 2021 Nov 1;34(11):574-581. doi: 10.1097/01.ASW.0000791876.10485.d4.
5. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, Brown S, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018;8(1):e019437. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019437.
6. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, Flores-Morales V, Martinez-Fierro ML. Diabetic foot ulcers: current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. *Antibiotics (Basel)* 2019;8:193. doi: 10.3390/antibiotics8040193]
7. Mougakou E, Mastrogiani E, Kyziroglou M, Tziomalos K. The Role of Novel Antibiotics in the Management of Diabetic Foot Infection. *Diabetes Ther*. 2023 Feb;14(2):251-263. doi: 10.1007/s13300-022-01357-2.
8. Tchero H, Kangambega P, Noubou L, Becsangele B, Fluieraru S, Teot L. Antibiotic therapy of diabetic foot infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen*. 2018;26:381–391. doi: 10.1111/wrr.12649.
9. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, Lavery LA, Alhasan M, Oz O, Uçkay I, Urbančič-Rovan V, Xu ZR, Peters

EJG. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar;40(3):e3723. doi: 10.1002/dmrr.3723.

10. Maity S, Leton N, Nayak N, Jha A, Anand N, Thompson K, Boothe D, Cromer A, Garcia Y, Al-Islam A, Nauhria S. A systematic review of diabetic foot infections: pathogenesis, diagnosis, and management strategies. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2024 Aug 6;5:1393309. doi: 10.3389/fcdhc.2024.1393309.

11. Sande C, Boston ZJ, Kalan LR, Brennan MB. Next Steps: Studying Diabetic Foot Infections with Next-Generation Molecular Assays. *Curr Infect Dis Rep*. 2023 Dec;25(12):323-330. doi: 10.1007/s11908-023-00822-8.

12. Złoch M, Maślak E, Kupczyk W, Pomastowski P. Multi-Instrumental Analysis Toward Exploring the Diabetic Foot Infection Microbiota. *Curr Microbiol*. 2023 Jul 5;80(8):271. doi: 10.1007/s00284-023-03384-z.

13. Ertuğrul B, Uçkay I, Schöni M, Peter-Riesch B, Lipsky BA. Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Apr;18(4):293-305. doi: 10.1080/14787210.2020.1730177.

14. Angel D, Lloyd P, Carville K, Santamaria N. The clinical efficacy of two semi-quantitative wound-swabbing techniques in identifying the causative organism(s) in infected cutaneous wounds. *Int Wound J*. 2011 Feb 9;8(2):176–185. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00765.x.

15. Villa F, Marchandin H, Lavigne J-P, Schuldiner S, Cellier N, Sotto A, Loubet P. Anaerobes in diabetic foot infections: pathophysiology, epidemiology, virulence, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2024 Sep 12;37(3): e0014323. doi: 10.1128/cmr.00143-23.

16. Manas AB, Taori S, Ahluwalia R, Slim H, Manu C, Rashid H, Kavarthapu V, Edmonds M, Vas PRJ. Admission Time Deep Swab Specimens Compared with Surgical Bone Sampling in Hospitalized Individuals with Diabetic Foot Osteomyelitis and Soft Tissue Infection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Dec;20(4):300-308. doi: 10.1177/1534734620916386.

17. Moore J, Gooday C, Soliman R, Dhatariya K. Reduction in the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tissue and wound swab samples taken from outpatients attending a specialist diabetic foot clinic 2005-2021. *Diabet Med*. 2023 Oct;40(10):e15081. doi: 10.1111/dme.15081.
18. Gramberg MCTT, Mahadew SKN, Lissenberg-Witte BI, Bleijenberg MP, de la Court JR, van Hattem JM, Sabelis LWE, Lagrand RS, de Groot V, Heijer MD, Peters EJG. The association between bacteria and outcome and the influence of sampling method, in people with diabetic foot infection. *Infection*. 2023 Apr;51(2):347-354. doi: 10.1007/s15010-022-01884-x.
19. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, van Asten SA, Urbančič-Rovan V, Peters EJG; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
20. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, Fiori B, Caputo S, Tinelli G, Zaccardi F, Flex A, Galli M, Pontecorvi A, Sanguinetti M. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Apr;23(2 Suppl):26-37. doi: 10.26355/eurrev_201904_17471.
21. Broom J, Williams Veazey L, Broom A, Kee L, Choong K. To swab or not to swab? A qualitative study of pathology testing, interpretation, and value in diabetes-related foot ulceration. *Infect Dis Health*. 2024 Feb;29(1):39-50. doi: 10.1016/j.idh.2023.10.002.

3 ARTIGO - REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE SOBRE A ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE CULTURAS POR SWAB EM COMPARAÇÃO À BIÓPSIA DE TECIDO PARA O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PÉ DIABÉTICO

3.1 RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar a acurácia diagnóstica de culturas por swab em relação à biópsia de tecido na identificação de patógenos causadores de infecção, bem como analisar a concordância entre os resultados microbiológicos obtidos por ambos os métodos. Adicionalmente, comparar a sensibilidade, especificidade e o desempenho diagnóstico global das culturas por swab e das biópsias de tecido, utilizando a biópsia tecidual como padrão de referência em feridas infectadas do pé diabético.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise com base em buscas nas bases CINAHL, Embase e PubMed, abrangendo estudos publicados desde o início das bases de dados até 9 de abril de 2025. Foram incluídos estudos elegíveis que compararam a acurácia diagnóstica ou a lista de patógenos identificados por culturas por swab e por biópsia de tecido em pacientes adultos com diagnóstico de infecção em pé diabético. Uma meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios foi conduzida.

Resultados: Dezesete estudos foram incluídos, totalizando 1.581 participantes. As culturas por swab identificaram 765 patógenos gram-positivos, em comparação a 875 detectados por biópsia de tecido, e 457 patógenos gram-negativos, comparados a 452 identificados por biópsia. As três espécies microbianas mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* (~12,0%), *Streptococcus* spp. (~5,0%) e *Enterococcus* spp. (~4–5%). As taxas de concordância entre as espécies microbianas identificadas por swab e biópsia de tecido apresentaram elevada heterogeneidade, variando entre 25% e 90%. Cinco estudos forneceram dados suficientes e foram incluídos na meta-análise. A sensibilidade e especificidade agrupadas das culturas por swab para detecção de infecção em pé diabético foram de 84,8% e 68,0%, respectivamente,

utilizando a biópsia de tecido como padrão de referência. As análises por subgrupo indicaram sensibilidade e especificidade agrupadas superiores para patógenos gram-negativos (85,2% e 92,9%, respectivamente), em comparação aos gram-positivos (76,8% e 81,0%, respectivamente).

Conclusão: Os achados indicam que as culturas por swab apresentam bom desempenho diagnóstico na identificação de patógenos gram-negativos e podem ser consideradas aceitáveis também para a detecção de patógenos gram-positivos e de infecções em geral. Embora a biópsia de tecido continue sendo o padrão de referência, o swab representa uma alternativa prática e acessível, especialmente em contextos com recursos limitados, infecções em estágio inicial ou superficial, ou em situações em que a biópsia é contraindicada.

Palavras-chave: Pé diabético, Swab, Biópsia, Acurácia diagnóstica.

3.2 INTRODUÇÃO

As complicações do pé diabético são comuns entre pessoas com diabetes, com uma incidência ao longo da vida estimada em até 25% (1,2). Essas complicações caracterizam-se por úlceras, infecções e lesões em tecidos profundos, estando associadas à redução da qualidade de vida, aumento da morbidade e, em casos mais graves, à amputação não traumática de membros inferiores e à mortalidade (1,3–5). Em particular, as úlceras de pé diabético são motivo de grande preocupação, pois estão associadas a tempo de internação hospitalar mais prolongado do que qualquer outra complicação relacionada ao diabetes (6). Quando essas úlceras não cicatrizam, infecções estão presentes em 58% a 82% dos casos, representando uma importante sobrecarga clínica (7). Diante disso, a identificação confiável, custo-efetiva e oportuna das infecções do pé diabético é essencial para orientar a terapêutica antimicrobiana adequada e melhorar os desfechos clínicos.

A biópsia de tecido é amplamente considerada o padrão-ouro para a avaliação microbiológica de feridas infectadas no pé diabético (8,9), com técnicas como curetagem, biópsia por *punch* ou aspiração com agulha de secreções purulentas sendo apontadas como métodos de alta acurácia (10). No entanto, a obtenção de amostras por biópsia pode não ser recomendada em casos de tecido isquêmico, devido ao risco de má cicatrização, disseminação da infecção ou lesões a estruturas subjacentes, especialmente quando a infecção é leve ou superficial. Além disso, a biópsia de tecido deve ser realizada por médicos, cirurgiões ou especialistas em feridas, exigindo habilidades técnicas específicas e níveis moderados a elevados de capacitação. Frequentemente, o procedimento requer ambiente estéril, sala de procedimento apropriada e equipamentos adequados, o que pode elevar os custos para os sistemas de saúde. Apesar disso, alternativas como a cultura por swab têm sido frequentemente desconsideradas e classificadas como métodos menos confiáveis para identificação de patógenos (8,9), embora amplamente utilizadas na prática clínica devido à sua acessibilidade, caráter não invasivo e rapidez nos resultados. As críticas em relação às culturas por swab envolvem a elevada presença

de microrganismos colonizadores (em vez de patógenos verdadeiros), risco de contaminação e potencial falta de concordância com os resultados da biópsia de tecido, o que tem alimentado o ceticismo clínico persistente (11). Duas revisões sistemáticas anteriores (12,13) tentaram comparar a cultura por swab e a biópsia de tecido no diagnóstico de infecções em pé diabético, mas ambas concluíram que as evidências disponíveis eram frágeis para sustentar recomendações clínicas consistentes. Passadas quase duas décadas, torna-se necessário reavaliar a literatura científica de forma abrangente, a fim de fornecer orientações atualizadas e baseadas em evidências para os profissionais envolvidos no manejo dessas infecções.

Dessa forma, esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivos: i) avaliar e comparar a acurácia diagnóstica das culturas por swab em relação à biópsia de tecido na identificação de patógenos causadores de infecção; ii) analisar a concordância entre os resultados microbiológicos obtidos por ambos os métodos; e iii) comparar a sensibilidade, especificidade e o desempenho diagnóstico global das culturas por swab e das biópsias de tecido, utilizando a biópsia como padrão de referência em feridas infectadas do pé diabético. Este estudo visa subsidiar a tomada de decisão clínica e identificar lacunas para futuras pesquisas que contribuam com o aprimoramento das estratégias diagnósticas no cuidado ao pé diabético.

3.3 MÉTODOS

Todos os procedimentos realizados no presente estudo seguiram as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (14, 15) e do Cochrane Back Review Group (CBRG) (16). Esta revisão foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o identificador CRD420251026179.

3.3.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão sistemática os estudos que atenderam aos seguintes critérios, com base na estratégia PICOS (Participantes, Intervenção, Comparador, Desfechos e Desenho do Estudo): i) estudos com pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) diagnosticados com infecção no pé diabético; ii) estudos que utilizaram técnicas de cultura por swab para coleta de material microbiológico de úlceras como teste índice; iii) estudos que realizaram biópsia de tecido, curetagem ou aspiração de tecido profundo como padrão de referência para diagnóstico de infecção ou identificação de patógenos; iv) estudos que relataram desfechos de acurácia diagnóstica, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), taxas de concordância ou lista de patógenos; v) estudos que apresentaram tabelas de contingência 2x2 (verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos, verdadeiros negativos), dados suficientes de desempenho diagnóstico ou a lista de patógenos identificados.

Os critérios de exclusão foram: i) estudos com pacientes portadores exclusivamente de osteomielite no pé diabético, sem avaliação da infecção de tecidos moles; ii) estudos que utilizaram apenas cultura por swab ou apenas biópsia de tecido, curetagem ou aspiração, sem comparação entre os métodos; iii) estudos que não reportaram dados suficientes para estimar sensibilidade, especificidade, VPP, VPN ou o número de patógenos identificados por cultura por swab e biópsia de tecido; iv) estudos publicados em idioma diferente do inglês.

3.3.2 Estratégia de busca e procedimento de seleção de estudos

Uma busca sistemática foi realizada por um pesquisador utilizando as bases *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Embase* (via Ovid)

e PubMed, abrangendo estudos publicados desde a criação das bases até 9 de abril de 2025. A estratégia de busca foi conduzida por meio da combinação de vocabulário controlado e termos livres, conforme descrito no Apêndice Suplementar S1. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual nas referências dos estudos selecionados (ou seja, *backward citation chasing*) para identificar artigos adicionais elegíveis para inclusão. Os títulos e resumos foram inicialmente avaliados de forma independente, com base nos critérios de elegibilidade, durante a fase de triagem. A elegibilidade dos estudos foi posteriormente analisada de forma independente e em duplicata, sendo as divergências resolvidas por consenso entre os avaliadores. Nos casos em que os resumos não forneciam informações suficientes, os estudos foram selecionados para avaliação do texto completo. Os artigos completos que atendiam aos critérios de inclusão foram recuperados, lidos de forma independente por ambos os revisores e avaliados quanto à sua inclusão no estudo.

Apêndice S1. Estratégias de busca

PubMed

("Diabetic Foot" [Title/Abstract] OR "Foot, Diabetic" [Title/Abstract] OR "Diabetic Feet" [Title/Abstract] OR "Feet, Diabetic" [Title/Abstract] OR "Foot Ulcer, Diabetic" [Title/Abstract] OR "Diabetic Ulcer" [Title/Abstract] OR "Diabetic Wound" [Title/Abstract] OR "Diabetic Foot Ulcer" [Title/Abstract]) AND ("swab" [Title/Abstract] OR "swab culture" [Title/Abstract] OR swabbing [Title/Abstract] OR "wound swab" [Title/Abstract] OR "superficial swab" [Title/Abstract] OR "tissue biopsy" [Title/Abstract] OR "deep tissue sample" [Title/Abstract])

CINAHL & Web of Science

("Diabetic Foot" OR "Foot, Diabetic" OR "Diabetic Feet" OR "Feet, Diabetic" OR "Foot Ulcer, Diabetic" OR "Diabetic Ulcer" OR "Diabetic Wound" OR "Diabetic Foot Ulcer") AND ("swab" OR "swab culture" OR "wound swab" OR "superficial swab" OR "tissue biopsy" OR "deep tissue sample")

Embase

('diabetic foot':ab,ti OR 'diabetic foot ulcer':ab,ti OR 'diabetic wound':ab,ti) AND ('swab':ab,ti OR 'swabbing':ab,ti OR 'biopsy':ab,ti OR 'biopsy technique':ab,ti)

3.3.3 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário padronizado. As variáveis extraídas incluíram: tamanho da amostra, idade média, percentual de participantes do sexo masculino, tempo de diagnóstico do diabetes, classificação segundo o sistema de Wagner e número de amostras coletadas. Adicionalmente, foram registrados os dados relativos ao número e tipo de patógenos isolados, bem como os valores de verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN), verdadeiros negativos (VN) e/ou os desfechos de acurácia diagnóstica, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e taxas de concordância, quando disponíveis. Para os estudos que não relataram diretamente os desfechos de acurácia diagnóstica, essas medidas foram calculadas utilizando o software *Review Manager* (RevMan), versão 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca).

3.3.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado com base na ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*) (17). Este instrumento contempla quatro domínios: i) seleção dos pacientes (isto é, se os participantes incluídos são representativos da população-alvo); ii) teste índice (isto é, se a condução ou interpretação da cultura por swab poderia ter introduzido viés); iii) padrão de referência (isto é, se a biópsia de tecido classificou com precisão a presença de infecção); e iv) fluxo e tempo (isto é, se todos os pacientes foram submetidos ao mesmo padrão de referência e se o intervalo de tempo entre o teste índice e o padrão de referência foi apropriado). Os estudos foram classificados como de baixo, alto ou risco de viés incerto em cada domínio, conforme as diretrizes do QUADAS-2 (17). A avaliação do risco de viés de todos os estudos incluídos foi realizada por um revisor e, posteriormente, os resultados foram verificados com o auxílio do modelo de inteligência artificial ChatGPT-4.0, desenvolvido pela OpenAI, utilizado como suporte na aplicação dos critérios do QUADAS-2.

3.3.5 Análise de dados

Foi realizada, inicialmente, uma síntese descritiva e narrativa dos achados dos estudos incluídos, com o objetivo de resumir as características metodológicas, como tamanho da amostra, dados demográficos dos pacientes, gravidade da infecção, bem como as técnicas utilizadas para a coleta por swab e biópsia. Além disso, todas as espécies microbianas identificadas em infecções do pé diabético foram agrupadas e descritas. Essa abordagem permitiu uma visão geral da heterogeneidade metodológica e forneceu contexto para a análise quantitativa subsequente.

A acurácia diagnóstica das culturas por swab em comparação à biópsia de tecido em feridas infectadas do pé diabético foi sintetizada por meio de um modelo de efeitos aleatórios. A meta-análise foi conduzida utilizando os softwares Review Manager (RevMan, versão 5.4; *The Nordic Cochrane Centre*, Copenhagen, Dinamarca), bem como os pacotes *mada* (18, 19) e *meta* (20) na linguagem R (R Core Team, versão 4.0.3., 2020). Foi aplicado um modelo bivariado, baseado na abordagem de Reitsma (21), para modelar conjuntamente a sensibilidade e especificidade, considerando sua correlação. Foram estimadas as médias agrupadas (*pooled estimates*) de sensibilidade, especificidade, taxa de falsos positivos e razão de chances diagnóstica (DOR), todas acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Também foram estimadas a área sob a curva (AUC) e a AUC parcial, com o intuito de resumir o desempenho diagnóstico global, e as razões de verossimilhança positiva e negativa. As estimativas agrupadas de sensibilidade e especificidade, juntamente com os IC95%, bem como a curva ROC resumida (SROC), foram obtidas e construídas no software RevMan. A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada pelo estatístico I^2 , adaptado para estudos de acurácia diagnóstica com base na abordagem de Zhou e Dendukuri (22); valores de I^2 superiores a 50% foram considerados indicativos de alta heterogeneidade. Os componentes de variância (τ^2) e a correlação entre sensibilidade e especificidade foram estimados por meio do método de máxima verossimilhança restrita (REML). Foi realizada uma análise de subgrupo para comparação entre patógenos gram-positivos e gram-negativos. A avaliação de viés de publicação através do teste de Deeks não foi conduzida devido ao número reduzido de estudos ($n < 10$) incluídos na meta-análise bivariada com modelo de efeitos aleatórios.

3.4 RESULTADOS

Um total de 856 registros foi identificado por meio das buscas nas bases de dados. Após a remoção de duplicatas, 611 registros foram triados com base nos títulos e resumos. Destes, 204 registros foram excluídos por não serem pertinentes à pergunta de pesquisa, resultando em 407 registros elegíveis para a leitura completa dos textos. Os principais motivos para exclusão dos estudos durante a fase de leitura completa foram: publicação como resumo de congresso, relato de caso, tese, dissertação, protocolo, opinião ou revisão (n = 156), avaliação isolada de swab ou biópsia de tecido (n = 138), utilização de técnicas diagnósticas diferentes (n = 36), publicação em idioma diferente do inglês (n = 23), informações indisponíveis (n = 19), estudos pré-clínicos/in vitro/in vivo (n = 11), dados insuficientes (n = 9) e população-alvo diferente (n = 3). Adicionalmente, 5 estudos (23–27) foram identificados por meio da análise das listas de referências. Assim, um total de 17 estudos (23–39) foi incluído nesta revisão sistemática com meta-análise. O processo de seleção está ilustrado na Figura 1.

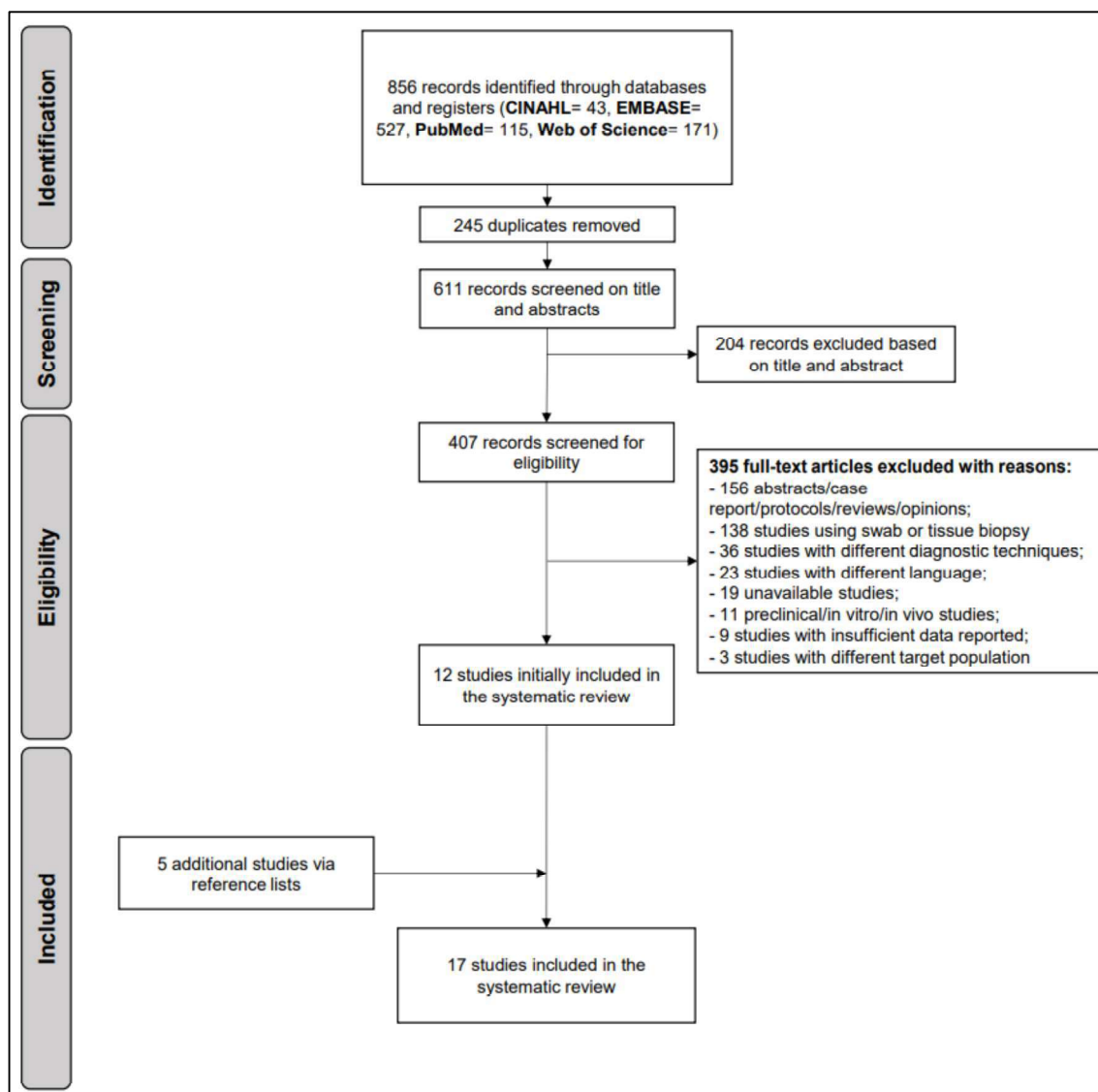


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.

3.4.1 Características dos estudos, participantes e técnicas

A maioria dos estudos incluídos (76,5%) foi publicada entre 2010 e 2024. Os países mais frequentemente representados foram Índia (29,4%) e China (11,8%). No total, 1.581 participantes com úlceras de pé diabético foram analisados, sendo 937 homens e 644 mulheres, com idade mediana de 62,5 anos (intervalo interquartil – IIQ: 60,3–64,1). Em relação à gravidade das úlceras, 29,2% dos participantes apresentavam, no mínimo, úlcera Grau III segundo a classificação de Wagner, ou seja, úlcera profunda associada à formação de abscesso, osteomielite ou artrite séptica. A duração mediana do diabetes entre os participantes foi de 15,5 anos (IIQ: 12,0–17,5). O uso

prévio de antibióticos foi relatado em dez estudos (24, 27, 28, 30–32, 35–38), com 51,8% dos participantes tendo sido expostos a algum tipo de tratamento antimicrobiano. As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos que examinaram a acurácia diagnóstica das culturas por swab versus biópsia de tecido na detecção de feridas infectadas do pé diabético.

Autor, ano	País	Amostra	Número de amostras coletadas	Técnica de coleta por swab	Técnica de biópsia de tecido	Número total e patógenos mais prevalentes
Pellizzer et al, 2001	Italia	n= 29 Idade: Média de 58 anos Homens: 79,3% Duração do diabetes: Média de 14 anos Classificação de Wagner >III: 100%	Swab: 29 Biópsia tecidual: 29	Swab direcionado pós-desbridamento	Biópsia por punch (2 mm) pós-desbridamento	Swab: 68 <i>Staphylococcus aureus</i> : 10 <i>Bacteroides</i> spp: 9 <i>Enterococcus</i> spp: 8 <i>Peptostreptococcus</i> spp: 8 Biópsia tecidual: 60 <i>Enterococcus</i> spp: 12 <i>Staphylococcus aureus</i> : 10 <i>Bacteroides</i> spp: 6 <i>Streptococcus</i> spp: 6 <i>Staphylococcus</i> spp <i>coagulase-negative</i> : 6
Kelkar & Kagal 2004	India	n= 50 Idade: NR Homens: NR Duração do diabetes: NR Classificação de Wagner >III: 100%	Swab: 50 Biópsia tecidual: 50	Swab de área profunda pós-desbridamento	Biópsia de tecido homogeneizado pós-desbridamento	Swab: 150 Biópsia tecidual: 185
Slater et al, 2004	Israel	n= 56 Idade: Média de 62,4 anos Homens: 64,3% Duração do diabetes: Média de 12,8 anos Classificação de Wagner >III: 35,7%	Swab: 60 Biópsia tecidual: 60	Swab com técnica em Z pré-desbridamento	Biópsia de tecido pós-desbridamento	Swab: 161 <i>Staphylococcus aureus</i> : 30 <i>Staphylococcus</i> spp <i>coagulase-negative</i> : 21 <i>Streptococcus</i> spp: 17 Biópsia tecidual: 150 <i>Staphylococcus aureus</i> : 30 <i>Staphylococcus</i> spp <i>coagulase-negative</i> : 23 <i>Streptococcus</i> spp: 15 Swab: 79 <i>Pseudomonas</i> spp: 23 <i>Staphylococcus aureus</i> : 17 <i>Enterococcus</i> spp: 11 Biópsia tecidual: 78 <i>Pseudomonas</i> spp: 26 <i>Staphylococcus aureus</i> : 17
Mutluoglu et al, 2012	Turquia	n= 54 Idade: Média de 62,5 anos Homens: 79,6% Duração do diabetes: Média de 15,5 anos Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 89 Biópsia tecidual: 89	Swab rotacional pré-desbridamento	Biópsia excisional pós-desbridamento	

Demetriou et al, 2013	Grécia	n= 22 Idade: Média de 75,1 anos Homens: 59,1% Duração do diabetes: Média de 17 anos Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 22	Swab pós-desbridamento utilizando meio de transporte Amies	Biópsia por punch pós-desbridamento	<i>Enterococcus</i> spp: 8 Swab: NR Biópsia tecidual: NR Swab: 4 <i>Staphylococcus aureus</i>: 2 <i>Staphylococcus epidermis</i>: 1 <i>Streptococcus</i> spp: 1 Biópsia tecidual: 11 <i>Staphylococcus aureus</i>: 8 <i>Streptococcus</i> spp: 1 <i>Pseudomonas</i> spp: 1 <i>Escherichia coli</i>: 1
Dunyach-Remy et al, 2014	França	n= 20 Idade: Above >60 anos Homens: 75% Duração do diabetes: NR Classificação de Wagner >III: 65%	Swab: 20	Swab com técnica em Z pré-desbridamento	Biópsia de tecido profundo pós-desbridamento	Swab: 264 <i>Staphylococcus aureus</i>: 125 <i>Streptococcus</i> spp: 48 <i>Staphylococcus</i> spp <i>methicillin-resistant</i>: 27 Biópsia tecidual: 379 <i>Staphylococcus aureus</i>: 125 <i>Streptococcus</i> spp: 61 <i>Enterococcus</i> spp: 53
Nelson et al, 2018	Inglaterra	n= 395 Idade: Média de 63,1 anos Homens: 80% Duração do diabetes: Média de 16,8 anos Classificação de Wagner >III: 32,6%	Swab: 395	Swab de Levine pós-desbridamento	Biópsia por cureta/bisturi pós-desbridamento	Swab: 69 <i>Enterococcus</i> spp: 14 <i>Alcaligenes</i> spp: 8 <i>Staphylococcus aureus</i>: 7 <i>Pseudomonas</i> spp: 7 <i>Escherichia coli</i>: 7 <i>Stenotrophomonas</i> spp: 7 Biópsia tecidual: 71 <i>Enterococcus</i> spp: 10 <i>Escherichia coli</i>: 9 <i>Pseudomonas</i> spp: 8 <i>Alcaligenes</i> spp: 8
Shahi et al, 2015	India	n= 42 Idade: NR Homens: NR Duração do diabetes: NR Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 42	Swab central pré-desbridamento	Biópsia por punch da base da úlcera (6 mm)	20

Huang et al, 2016	China	n= 56 Idade: Média de 61,1 anos Homens: 62,5% Duração do diabetes: Média de 10 anos Classificação de Wagner >III: 82,1%	Swab: 56 Biópsia tecidual: 56	Swab de Levine pós-desbridamento	Biópsia por punch pós-desbridamento	Swab: 73 <i>Staphylococcus aureus</i>: 15 <i>Streptococcus spp</i>: 12 <i>Staphylococcus spp</i> <i>coagulase-negative</i>: 9 Biópsia tecidual: 74 <i>Staphylococcus aureus</i>: 16 <i>Proteus</i>: 11 <i>Enterococcus spp</i>: 10
Jouhar et al, 2020	Líbano	n= 356 Idade: Média de 66,9 anos Homens: 69,1% Duração do diabetes: Média de 18,4 anos Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 146 Biópsia tecidual: 179	Swab de superfície	Biópsia cirúrgica de tecido profundo	Swab: NR Biópsia tecidual: NR
Attard et al, 2021	Malta	n= 20 Idade: Média de 62 anos Homens: 70% Duração do diabetes: Média de 18 anos Classificação de Wagner >III: 40%	Swab: 20 Biópsia tecidual: 20	Swab de Levine pós-desbridamento	Biópsia de tecido profundo pós- desbridamento	Swab: 21 <i>Staphylococcus aureus</i>: 6 <i>Pseudomonas spp</i>: 4 <i>Staphylococcus albus</i>: 3 <i>Streptococcus spp</i>: 3 Biópsia tecidual: 28 <i>Staphylococcus aureus</i>: 9 <i>Staphylococcus albus</i>: 7 <i>Pseudomonas spp</i>: 4 Swab: 61 <i>Staphylococcus aureus</i>: 14 <i>Streptococcus spp</i>: 11 <i>Proteus bacillus vulgaris</i>: 9 Biópsia tecidual: 53 <i>Staphylococcus aureus</i>: 13 <i>Enterococcus spp</i>: 12 <i>Proteus bacillus vulgaris</i>: 9 Swab: 52 <i>Staphylococcus spp</i> <i>methicillin-resistant</i>: 8 <i>Streptococcus spp</i>: 6 <i>Diphtheroids</i>: 5 <i>Enterococcus spp</i>: 5 <i>Pseudomonas spp</i>: 5 Biópsia tecidual: 52
Li et al, 2021	China	n= 60 Idade: Média de 62,5 anos Homens: 75% Duração do diabetes: Média de 11,1 anos Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 60 Biópsia tecidual: 60	Swab com técnica em Z pré- desbridamento	Biópsia cirúrgica de tecido profundo	
Williams 2007	Estados Unidos da América	n= 32 Idade: NR Homens: NR Duração do diabetes: NR Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 128 Biópsia tecidual: 32	Swab de contato profundo intraoperatório	Biópsia de tecido profundo intraoperatória	

Bozkurt et al, 2011	Turquia	n= 75 Idade: Média de 57,3 anos Homens: 46,7% Duração do diabetes: Média de 9,2 anos Classificação de Wagner III: 54,7%	Swab: 75 Biópsia tecidual: 75	Swab rotacional pré-desbridamento	Biópsia por cureta pós-desbridamento	<i>Staphylococcus spp</i> <i>methicillin-resistant: 9</i> <i>Pseudomonas spp: 7</i> <i>Streptococcus spp: 6</i> Swab: 81 <i>Streptococcus spp: 13</i> <i>Klebsiella spp: 11</i> <i>Escherichia coli: 10</i> Biópsia tecidual: 70 <i>Klebsiella spp: 10</i> <i>Pseudomonas spp: 9</i> <i>Staphylococcus spp</i> <i>coagulase-negative: 8</i> <i>Streptococcus spp: 8</i> <i>Escherichia coli: 8</i> <i>Enterococcus spp: 8</i> Swab: 96 <i>Staphylococcus spp: 31</i> <i>Escherichia coli: 13</i> <i>Commensals: 12</i> <i>Pseudomonas spp: 12</i> <i>Klebsiella spp: 12</i>
						Biópsia tecidual: 116 <i>Staphylococcus spp: 37</i> <i>Escherichia coli: 18</i> <i>Klebsiella spp: 17</i> Swab: 68 <i>Staphylococcus aureus: 22</i> <i>Staphylococcus spp</i> <i>coagulase-negative: 17</i> <i>Pseudomonas spp: 9</i> <i>Klebsiella spp: 9</i>
						Biópsia tecidual: 77 <i>Staphylococcus aureus: 29</i> <i>Staphylococcus spp</i> <i>coagulase-negative: 15</i> <i>Klebsiella spp: 11</i> Swab: 125 <i>Staphylococcus aureus: 56</i> <i>Escherichia coli: 25</i>
Daivasikamani et al, 2015	India	n= 112 Idade: NR Homens: NR Duração do diabetes: NR Classificação de Wagner >III: NR	Swab: 112 Biópsia tecidual: 112	Swab com pressão em zigue-zague pré-desbridamento	Biópsia por punch de tecido viável	
Sankar et al, 2020	India	n= 77 Idade: 40 a 81 anos Homens: 70,1% Duração do diabetes: Acima de 6 anos Classificação de Wagner III: 67,5%	Swab: 77 Biópsia tecidual: 77	Swab de Levine pós-desbridamento	Biópsia por punch (4 mm) pós- desbridamento	
Kumar et al, 2023	India	n= 120 Idade: Média de 56,9 anos Homens: 64,2%	Swab: 120 Biópsia tecidual: 120	Swab de Levine pós-desbridamento	Biópsia por punch (4 mm) pós- desbridamento	

Duração do diabetes: NR
Classificação de Wagner III: 60,8%

Citrobacter spp: 13

Biópsia tecidual: 108

Staphylococcus aureus: 61

Escherichia coli: 15

Citrobacter spp: 8

Em relação à avaliação microbiológica das infecções no pé diabético, as técnicas de coleta por swab realizadas antes e após o desbridamento foram igualmente empregadas em 47,1% dos casos. Dentre essas, a técnica de Levine pós-desbridamento foi utilizada em 29,4%, enquanto a técnica em Z pré-desbridamento foi empregada em 17,6% dos estudos. A mediana do número de isolados identificados por participante através da coleta por swab foi de 1,3 (intervalo interquartil – IIQ: 1,1–2,2). As amostras de biópsia de tecido foram predominantemente obtidas após o desbridamento (70,6%), com as biópsias por punch correspondendo a 29,4% de todas as técnicas de biópsia aplicadas. Por meio da biópsia de tecido, foi identificado um número mediano de 1,4 isolados por participante (IIQ: 1,1–2,0). A avaliação do risco de viés encontra-se apresentada na Tabela Suplementar S1.

Tabela S1. Avaliação do risco de viés.

Estudo	Seleção de pacientes	Teste índice	Referência	Fluxo e tempo
Jouhar et al. (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Indefinido
Pellizzer et al. (2001)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Kelkar et al. (2004)	Alto	Indefinido	Baixo	Baixo
Slater et al. (2004)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Mutluoglu et al. (2012)	Indefinido	Baixo	Baixo	Baixo
Demetriou et al. (2013)	Alto	Indefinido	Baixo	Indefinido
Dunyach-Remy et al. (2014)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Shahi et al. (2015)	Indefinido	Indefinido	Baixo	Indefinido
Huang et al. (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Nelson et al. (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Li et al. (2021)	Baixo	Baixo	Baixo	Indefinido
Camilleri Attard et al. (2021)	Baixo	Baixo	Baixo	Indefinido
Kumar et al. (2023)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Williams et al. (2007)	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Bozkurt et al. (2011)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Daivasikamani et al. (2015)	Indefinido	Baixo	Baixo	Baixo
Sankar et al. (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

3.4.2 Espécies microbianas identificadas em infecções do pé diabético

Informações sobre patógenos gram-positivos e gram-negativos foram fornecidas por quatorze estudos (23–28, 30, 31, 33–36, 38, 39). As culturas por swab identificaram um total de 765 patógenos gram-positivos, em comparação a 875 detectados por biópsias de tecido. Para os patógenos gram-negativos, foram identificados 457 por swab e 452 por biópsia de tecido. Com relação aos microrganismos aeróbios, foram identificados 1.269 patógenos (93,0%) por meio de culturas por swab e 1.374 (91,1%) por biópsia de tecido. Já os anaeróbios totalizaram 95 (7,0%) por swab e 135 (8,9%) por biópsia. Quatro estudos (25, 27, 31, 35) relataram o número de isolados polimicrobianos, com 72 identificados por swab e 69 por biópsia de tecido. Informações suficientes sobre os patógenos microbianos isolados em infecções de pé diabético foram relatadas em 15 estudos (23–31, 33–36, 38, 39). As três espécies microbianas mais prevalentes foram: *Staphylococcus aureus* (swab: n = 307 [12,0%]; biópsia: n = 327 [12,8%]), *Streptococcus spp* (swab: n = 132 [5,2%]; biópsia: n = 128 [5,0%]), *Enterococcus spp* (swab: n = 107 [4,2%]; biópsia: n = 135 [5,3%]), seguido por *Pseudomonas spp* (swab: n = 114 [4,5%]; biópsia: n = 120 [4,7%]).

Seis estudos (23, 31, 32, 35, 36, 38) avaliaram a concordância entre os microrganismos isolados por swab e biópsia de tecido, com alta variabilidade nos métodos e nos resultados. As taxas de concordância variaram de 25% a 90%. Williams et al. (23) encontrou 90% de concordância quando o osso não estava exposto, caindo para 65% com exposição óssea. Mutluoglu et al. (31) reportou concordância global de 73%. No estudo de Demetriou et al. (32), culturas idênticas em 50% dos pacientes com úlceras neuroisquêmicas. Huang et al. (35) observou culturas idênticas em 80% das feridas de grau 2; queda para 31% e 29,4% nas feridas de grau 3 e 4, respectivamente. No estudo de Nelson et al. (36), diferenças nos patógenos isolados em 58% dos casos, com a biópsia de tecido detectando mais patógenos. Por fim, Li et al. (38) reportou culturas idênticas em 25% e concordância parcial (pelo menos um microrganismo coincidente) em 23,3% da amostra. Além disso, com base na avaliação visual da distribuição das espécies microbianas entre amostras de swab e biópsia (Tabela 1), apenas três estudos (27, 30, 31) relataram uma ordem idêntica de prevalência microbiana, enquanto os demais estudos (23–26, 28, 29, 33–36, 38, 39) apresentaram variações substanciais na ordenação das espécies.

3.4.3 Acurácia diagnóstica para infecções do pé diabético

Cinco estudos (31, 32, 35–37) relataram informações suficientes sobre desfechos de acurácia diagnóstica. A acurácia diagnóstica das culturas por swab em comparação à biópsia de tecido variou consideravelmente. Mutluoglu et al. (31) relataram uma sensibilidade e especificidade de 79,4% e 52,4%, respectivamente, ao avaliar a acurácia dos resultados da cultura por swab em relação à amostra de biópsia de tecido. No estudo de Demetriou et al. (32), as culturas por swab demonstraram boa sensibilidade (100%), mas baixa especificidade (22,2%) para detectar infecção em pacientes com úlceras neuroisquêmicas. Huang et al. (35) observaram que as culturas por swab apresentaram sensibilidade geral de 92% e especificidade de 50% na identificação de patógenos. Quando estratificadas por tipo de patógeno, as culturas por swab tiveram melhor desempenho para patógenos gram-negativos (sensibilidade = 88,0%, especificidade = 90,3%) do que para organismos gram-positivos (sensibilidade = 90,6%, especificidade = 79,2%). Outros dois estudos (36, 37) também relataram sensibilidade e especificidade gerais, bem como estratificadas por tipo de patógeno. Nelson et al. (36) relataram os valores de VP, FP, FN e VN, com sensibilidade e especificidade globais de 79,0% e 85,0%, respectivamente, na identificação de pelo menos um patógeno. Os resultados estratificados para organismos gram-positivos foram 74,0% de sensibilidade e 89,0% de especificidade, e 63,0% de sensibilidade e 95,0% de especificidade para organismos gram-negativos. Por fim, Jouhar et al. (37) relataram 94,0% de sensibilidade e 81,0% de especificidade para detecção de patógenos gram-negativos, e 76,0% de sensibilidade e 72,0% de especificidade para patógenos gram-positivos.

Na meta-análise, a sensibilidade e especificidade agrupadas das culturas por swab para detecção de feridas infectadas em pé diabético foram de 84,8% (IC 95%: 75,8% a 90,8%) e 68,0% (IC 95%: 45,6% a 84,4%), respectivamente, utilizando a biópsia de tecido como padrão de referência (Figura 2). A heterogeneidade, avaliada por meio do estatístico I^2 de Zhou e Dendukuri, foi de 31,0%. A razão de chances diagnóstica (DOR) foi estimada em 11,8 (IC 95%: 3,8 a 37,2), e a taxa de falsos positivos foi de 32,0% (IC 95%: 15,6% a 54,4%). As razões de verossimilhança positiva e negativa foram de 2,65 (IC 95%: 1,1 a 6,6) e 0,22 (IC 95%: 0 a 10,0), respectivamente. Em relação ao desempenho diagnóstico global, a AUC foi de 85,6% (IC 95%: 83,1% a

88,1%), com uma AUC parcial normalizada de 85,7% (IC 95%: 83,2 a 88,2). A curva SROC está apresentada na Figura 2.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Demetriou et al. 2013	13	7	0	2	1.00 [0.75, 1.00]	0.22 [0.03, 0.60]		
Huang et al. 2016	46	3	4	3	0.92 [0.81, 0.98]	0.50 [0.12, 0.88]		
Jouhar et al. 2020	50	16	16	40	0.76 [0.64, 0.85]	0.71 [0.58, 0.83]		
Jouhar et al. 2020	85	8	5	76	0.94 [0.88, 0.98]	0.90 [0.82, 0.96]		
Mutluoglu et al. 2012	54	10	14	11	0.79 [0.68, 0.88]	0.52 [0.30, 0.74]		
Nelson et al. 2018	269	8	71	47	0.79 [0.74, 0.83]	0.85 [0.73, 0.94]		

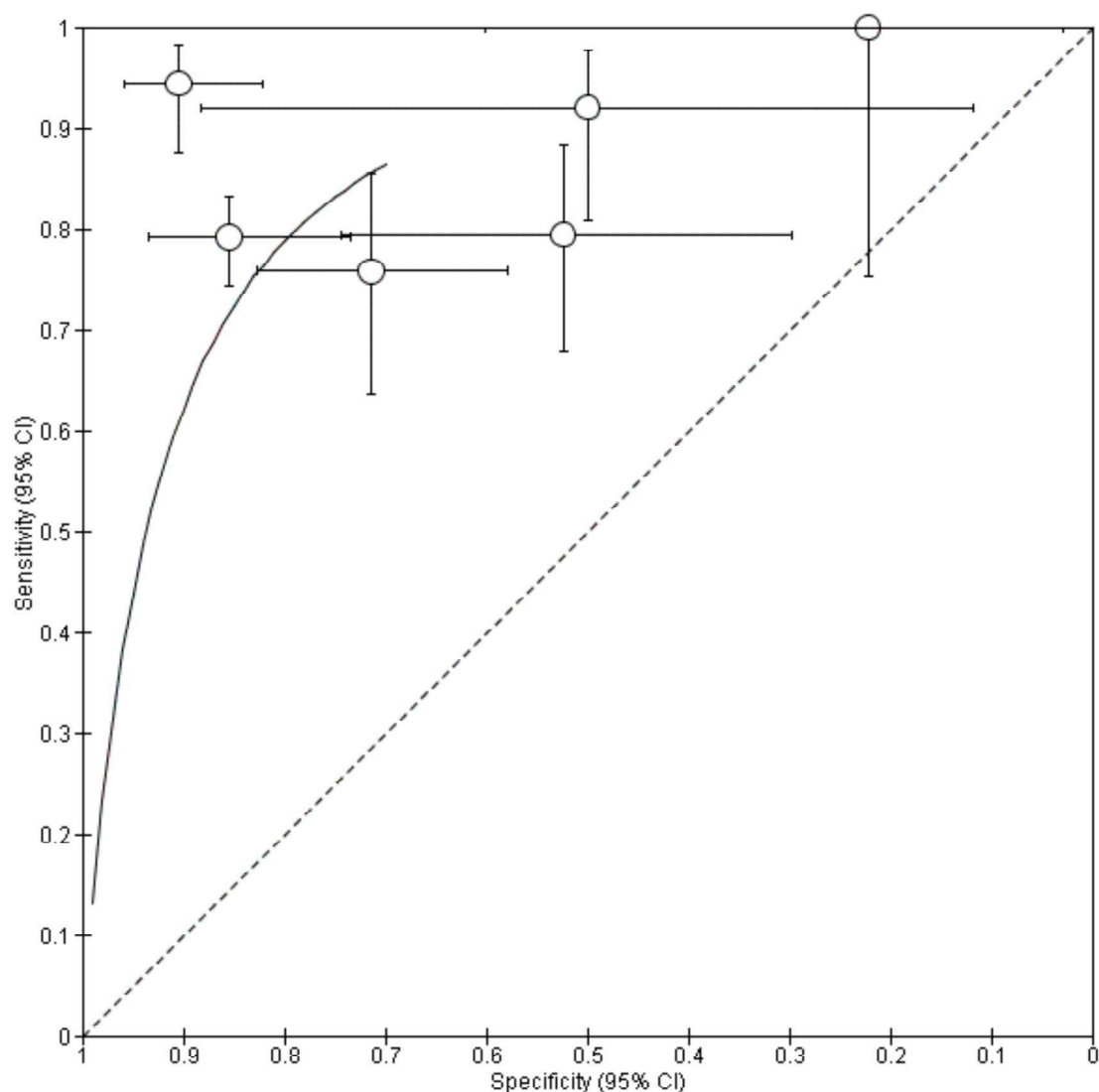


Figura 2. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

As análises de subgrupos indicaram melhor sensibilidade e especificidade agrupadas para patógenos gram-negativos em comparação aos gram-positivos. Para os patógenos gram-negativos, a sensibilidade e especificidade agrupadas das culturas por swab em comparação à biópsia de tecido foram de 85,2% (IC 95%: 58,9%–95,6%) e 92,9% (IC 95%: 87,3%–96,1%), respectivamente, com um I^2 de 0%. A razão de chances diagnóstica (DOR) foi estimada em 74,6 (IC 95%: 26,7 a 208,2). As razões de verossimilhança positiva e negativa foram de 12,0 (IC 95%: 2,1 a 68,5) e 0,16 (IC 95%: 0 a 1872,2), respectivamente. A AUC foi de 95,2% (IC 95%: 93,3% a 97,1%), com uma AUC parcial normalizada de 81,7% (IC 95%: 78,2% a 85,3%). Para os patógenos gram-positivos, as culturas por swab demonstraram sensibilidade agrupada de 76,8% (IC 95%: 71,4%–81,5%) e especificidade de 81,0% (IC 95%: 66,4%–90,2%), com um I^2 de 0%. A DOR foi estimada em 14,2 (IC 95%: 7,1 a 28,3). As razões de verossimilhança positiva e negativa foram de 2,7 (IC 95%: 2,0 a 8,4) e 0,3 (IC 95%: 0,1 a 1,0), respectivamente. A AUC foi de 80,3% (IC 95%: 76,8%–83,8%), com AUC parcial normalizada de 76,1% (IC 95%: 72,3%–79,9%). Os resultados foram apresentados nas Figuras 3 e 4.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Huang et al. 2016	29	5	3	19	0.91 [0.75, 0.98]	0.79 [0.58, 0.93]		
Jouhar et al. 2020	50	16	16	40	0.76 [0.64, 0.85]	0.71 [0.58, 0.83]		
Nelson et al. 2018	197	14	68	116	0.74 [0.69, 0.79]	0.89 [0.83, 0.94]		

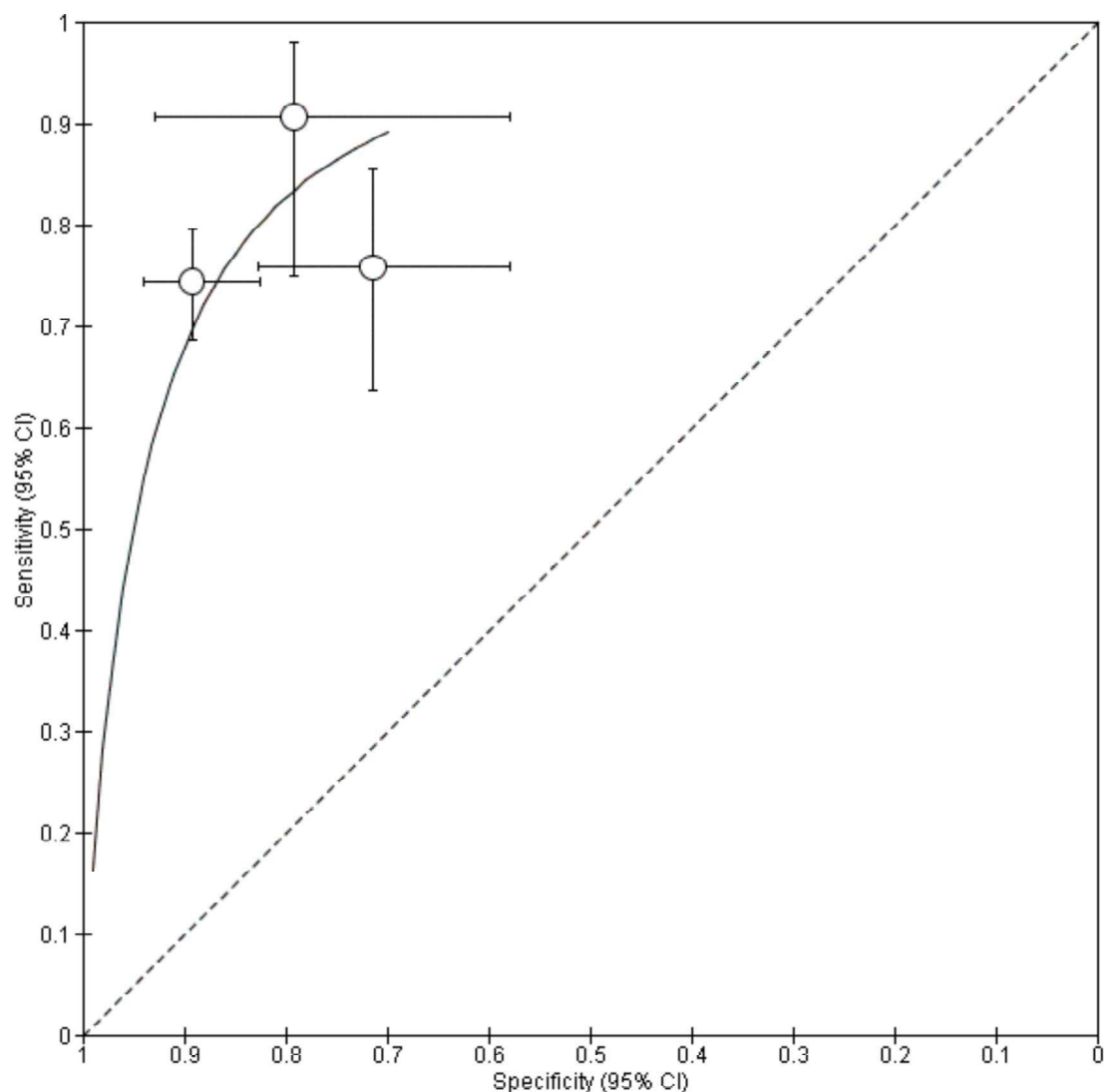


Figura 3. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções gram-negativas no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Huang et al. 2016	22	3	3	28	0.88 [0.69, 0.97]	0.90 [0.74, 0.98]		
Jouhar et al. 2020	85	8	5	76	0.94 [0.88, 0.98]	0.90 [0.82, 0.96]		
Nelson et al. 2018	84	12	49	250	0.63 [0.54, 0.71]	0.95 [0.92, 0.98]		

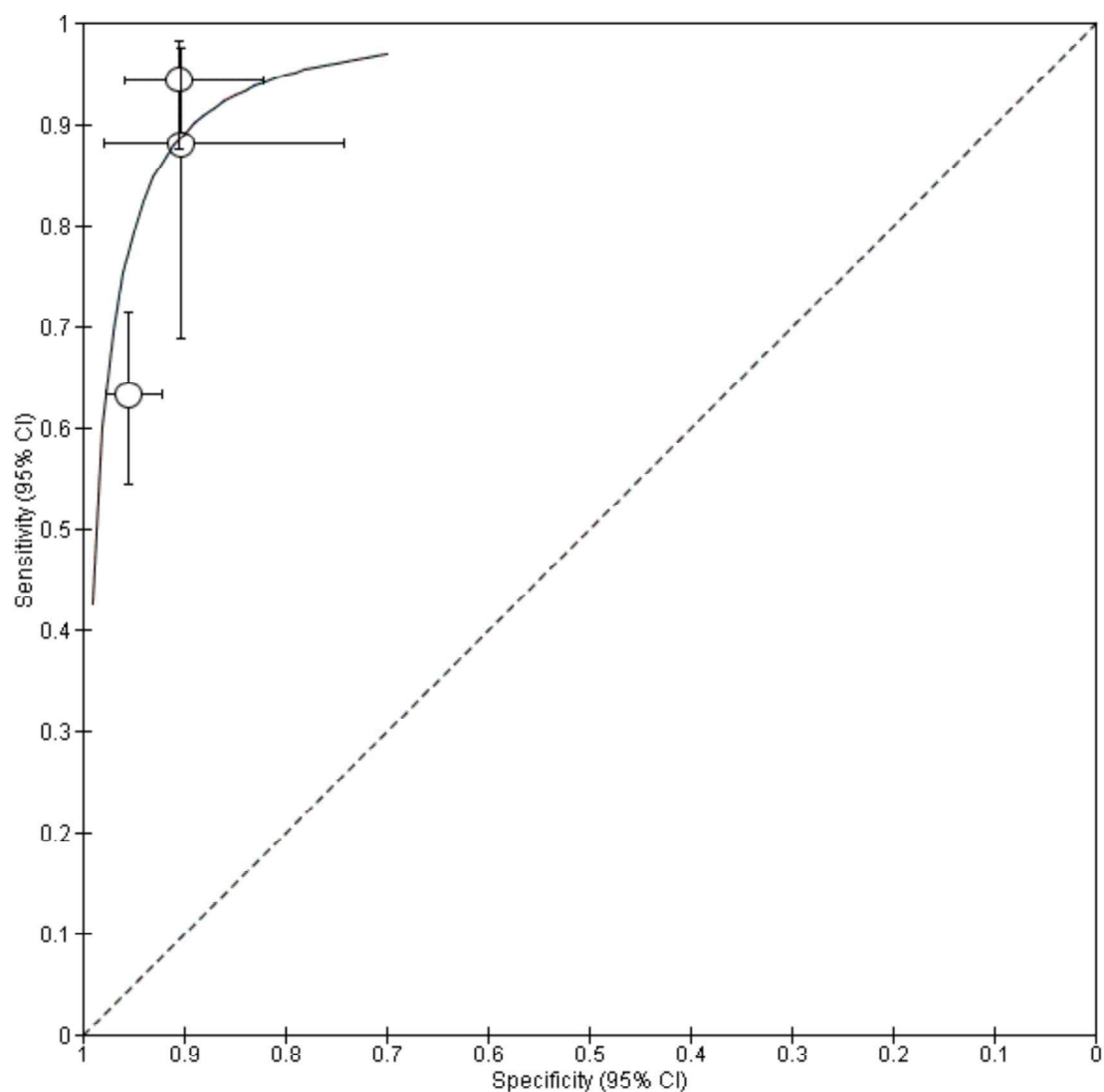


Figura 4. Meta-análise de acurácia diagnóstica com modelo de efeitos aleatórios sobre a comparação entre culturas por swab e biópsia de tecido na identificação de infecções gram-positivas no pé diabético. Linhas horizontais representam os intervalos de confiança da especificidade, e linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95% da sensibilidade dos estudos individuais.

3.5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise teve como objetivo sintetizar as evidências atuais comparando a acurácia diagnóstica das culturas por swab vs. biópsias de tecido em feridas infectadas do pé diabético. Examinamos a concordância, sensibilidade, especificidade e o desempenho diagnóstico global das culturas por swab vs. biópsias de tecido entre os estudos. Nossos achados indicam que as culturas por swab fornecem boa acurácia diagnóstica para a detecção de patógenos gram-negativos, com sensibilidade agrupada de 85,2% e especificidade de 92,9%, utilizando a biópsia de tecido como padrão de referência. Além disso, as culturas por swab apresentaram desempenho aceitável para a identificação de patógenos gram-positivos (sensibilidade de 76,8% e especificidade de 81,0%) e até mesmo de qualquer patógeno (sensibilidade de 84,8% e especificidade de 68,0%), apesar da variabilidade considerável e das baixas taxas de concordância nas espécies microbianas identificadas entre os estudos. Embora a biópsia de tecido permaneça como padrão-ouro, as culturas por swab podem servir como uma alternativa prática e acessível em contextos clínicos com recursos limitados ou quando a obtenção de tecido viável para cultura for considerada excessivamente invasiva.

Até onde sabemos, duas revisões sistemáticas foram conduzidas sobre este tema em 2006 (12, 13), com apenas três estudos comparando especificamente culturas por swab e biópsia de tecido. Naquele momento, as evidências disponíveis eram insuficientes, e o método ideal para o diagnóstico de infecções no pé diabético ainda não havia sido determinado. Apesar do uso disseminado das culturas por swab, este método é frequentemente subvalorizado e negligenciado (11). Por exemplo, em um estudo qualitativo de Broom et al. (11), dezessete clínicos foram entrevistados sobre o manejo de infecções relacionadas ao pé diabético. O estudo revelou diversas preocupações dos profissionais em relação às culturas por swab, incluindo lacunas na formação, incertezas diagnósticas e dificuldades na interpretação dos achados microbiológicos (11), fatores que afetam diretamente a tomada de decisão clínica. Portanto, a presente revisão sistemática é de suma importância, pois contribui para elucidar o valor diagnóstico das culturas por swab e fornece as primeiras evidências quantitativas comparando seu desempenho ao das biópsias de tecido.

De fato, observamos uma heterogeneidade substancial na identificação de patógenos em infecções no pé diabético. Essa variação pode ser explicada pela diversidade de procedimentos de limpeza ou desbridamento realizados antes da coleta, com técnicas pré- e pós-desbridamento aplicadas em aproximadamente 50% dos casos, ou ainda pela utilização de terapias antibióticas, relatadas em cerca de 50% dos estudos. A gravidade da úlcera foi outro fator considerado relevante, sendo que um estudo anterior (35) relatou uma taxa de concordância inferior a 30% em feridas de grau 3 e 4. Diretrizes clínicas disponíveis (8, 9) também indicam que swabs de feridas abertas são menos sensíveis e específicos do que amostras de tecido, embora essas recomendações estejam baseadas em evidências limitadas (28). Entretanto, encontramos resultados interessantes ao avaliar a acurácia diagnóstica das culturas por swab em comparação à biópsia de tecido na identificação de patógenos gram-negativos. A sensibilidade específica de 85% e especificidade de 93%, e AUC de 95% são surpreendentes e promissoras no contexto das infecções no pé diabético. Além disso, a razão de verossimilhança positiva 12,0 indica que um resultado positivo no swab é altamente confiável para confirmar essas infecções, enquanto a razão de verossimilhança negativa de 0,2 sugere boa capacidade de descarte, apesar da baixa quantidade de estudos que gerou intervalos de confiança pouco precisos. Esse resultado desafia a visão tradicional de que culturas por swab são pouco confiáveis para o diagnóstico dessas infecções (8, 9). Sugerimos que as culturas por swab podem ser altamente consideradas na presença de patógenos gram-negativos, especialmente *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* e *Proteus spp.*, para auxiliar na seleção da terapia antimicrobiana mais apropriada, desde que as amostras sejam coletadas com técnicas padronizadas e pós-desbridamento, conforme recomendado pela diretriz da IWGDF (8). Ainda assim, caso um patógeno gram-negativo seja isolado por swab, os clínicos devem considerar cuidadosamente a possibilidade de infecção polimicrobiana e interpretar os achados à luz do contexto clínico.

Embora menos precisas para patógenos gram-positivos, os resultados obtidos por meio de culturas por swab não devem ser desconsiderados. As culturas por swab identificaram corretamente infecções por gram-positivos em aproximadamente 77% dos casos e as excluíram corretamente em 81%. Entre os patógenos potenciais, o *Staphylococcus aureus* é um dos organismos aeróbios gram-positivos mais prevalentes em infecções do pé diabético, representando cerca de 24% de todos os

isolados (40). Dada a acurácia diagnóstica moderada observada, a identificação de patógenos gram-positivos não deve ser utilizada isoladamente para restringir a cobertura antimicrobiana. Uma vez identificado um organismo gram-positivo resistente, esse achado deve ser cuidadosamente considerado no planejamento terapêutico, juntamente com os sinais clínicos e outros marcadores microbiológicos ou inflamatórios.

Por fim, quando a biópsia de tecido não é viável, as culturas por swab demonstraram desempenho diagnóstico geral aceitável para infecções no pé diabético de forma geral e podem ainda servir como uma opção diagnóstica alternativa. Isso é particularmente relevante no caso de infecções polimicrobianas, que são comuns entre pacientes que já passaram por tratamento antibiótico prévio (41). Nesses casos, as culturas por swab ainda podem identificar diversos patógenos, fornecendo uma avaliação inicial em contextos de atenção primária ou ambulatorial. Isso é especialmente importante em situações nas quais a biópsia é contraindicada (por exemplo, tecido isquêmico, contraindicação cirúrgica), o acesso à biópsia de tecido é limitado (como em infecções leves ou superficiais), ou quando é necessário tomar decisões clínicas rápidas. No entanto, é importante destacar que a isolamento de patógenos anaeróbios, comuns em cerca de 17% das infecções profundas do pé diabético (42), não foi frequente nos estudos incluídos. Existem limitações e dificuldades na identificação de patógenos anaeróbios por meio de culturas por swab, o que afetou nossa capacidade de considerar o impacto potencial desses patógenos. Eles devem ainda ser levados em consideração no tratamento de infecções mais profundas ou complexas.

Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise comparando a acurácia diagnóstica das culturas por swab vs. biópsias de tecido em pacientes com feridas infectadas do pé diabético. Os pontos fortes desta revisão incluem i) a compilação de dados de 17 estudos com 1.581 participantes, tornando-se a maior síntese sobre este tema; ii) a realização de uma meta-análise pela primeira vez para investigar a acurácia diagnóstica das culturas por swab em infecções do pé diabético; e iii) a condução de análise de subgrupos para organismos gram-positivos e gram-negativos, a fim de explorar o desempenho por tipo de patógeno. No entanto, nosso estudo apresenta limitações. Primeiro, a maioria dos estudos incluídos foi conduzida na Ásia (64,7%), o que pode limitar a generalização de nossos achados para outras regiões com diferentes sistemas de saúde ou perfis microbiológicos, conforme relatado

anteriormente (40), e sugere um potencial viés geográfico, que futuras pesquisas devem abordar. Segundo, a variedade nas técnicas de coleta por swab e biópsia, no momento do desbridamento e no uso prévio de antibióticos pode ter afetado a acurácia diagnóstica relatada entre os estudos. Pesquisas futuras devem focar em protocolos mais padronizados. Terceiro, a qualidade dos relatos foi muito baixa, com apenas alguns estudos fornecendo informações suficientes para serem incluídos na meta-análise. Quarto, o teste de viés de publicação não foi viável devido ao pequeno número de estudos ($n=5$), conforme diretrizes para meta-análises com $n<10$.

Em resumo, nossos achados indicam que as culturas por swab oferecem bom desempenho diagnóstico para a identificação de patógenos gram-negativos e podem ainda ser aceitáveis para a detecção de patógenos gram-positivos e infecções em geral. Embora a biópsia de tecido permaneça como padrão de referência, as culturas por swab representam uma alternativa prática e acessível, especialmente em contextos com recursos limitados, infecções em estágio inicial ou superficial, e em casos nos quais a biópsia é contraindicada. Esses achados reforçam a necessidade de reavaliar o valor clínico das culturas por swab no diagnóstico das infecções do pé diabético e justificam a realização de futuras pesquisas nesse contexto.

3.6 REFERÊNCIAS

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
2. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic Foot Syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1435-8.
3. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 1:S6-11.
4. Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL, Walker SC. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87(7):321-6.
5. Williams R, Airey M. The size of the problem: epidemiological and economic aspects of foot problems in diabetes. *The foot in diabetes*. 2000:3-17.
6. Reiber G, Lipsky B, Gibbons G. The burden of diabetic foot ulcers. *The American journal of surgery*. 1998;176(2):5S-10S.
7. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1029-35.
8. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45-74.
9. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):244-69.
10. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med*. 1986;146(10):1935-40.

11. Broom J, Williams Veazey L, Broom A, Kee L, Choong K. To swab or not to swab? A qualitative study of pathology testing, interpretation, and value in diabetes-related foot ulceration. *Infect Dis Health*. 2024;29(1):39-50.
12. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(4):341-7.
13. Nelson EA, O'meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006;10(12):iii-iv, ix.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009;339:b2700.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, et al. Mapping of reporting guidance for systematic reviews and meta-analyses generated a comprehensive item bank for future reporting guidelines. *J Clin Epidemiol*. 2020;118:60-8.
16. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C, van Tulder M. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1929-41.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
18. Doebler P, Doebler MP. Package 'mada'. 2015.
19. Shim SR, Kim S-J, Lee J. Diagnostic test accuracy: application and practice using R software. *Epidemiology and health*. 2019;41:e2019007.
20. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. An introduction to meta-analysis in R. *Meta-analysis with R*. 2015:3-17.

21. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90.
22. Zhou Y, Dendukuri N. Statistics for quantifying heterogeneity in univariate and bivariate meta-analyses of binary data: the case of meta-analyses of diagnostic accuracy. *Statistics in medicine*. 2014;33(16):2701-17.
23. Williams ML. Intra-operative culture swabs versus deep tissue specimens: Assessing Concordance of Isolates Collected From Diabetic Foot Infections.
24. Bozkurt F, Gülsün S, Tekin R, Hoşoğlu S, Acemoğlu H. Comparison of microbiological results of deep tissue biopsy and superficial swab in diabetic foot infections. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;1(03):122-7.
25. Daivasikamani DP. Comparing swab culture, tissue culture to identify the infecting organism in diabetic foot ulcers. *Proteus*. 2015;9:13.
26. Sankar N, Moinuddin S, Mohan S. Microbial etiology of diabetic foot ulcers: Swab versus tissue culture. *International Journal of Surgery Science*. 2020;4(2):146-8.
27. Kumar R MJ, Mir BA, Mokta K, Majeed T. Comparison of microbiological results of superficial swab versus deep tissue biopsy in diabetic foot infections: a prospective observational study from North India. *J Fam Med*. 2023;10(1).
28. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabetic Medicine*. 2001;18(10):822-7.
29. Kelkar U, Kagal A. Bacteriology of diabetic ulcers: effect of sample collection method. *Diabetic Foot Journal*. 2004;7(3):124-8.
30. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabetic Medicine*. 2004;21(7):705-9.
31. Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Gorenek L, Ay H, Lipsky BA. How reliable are cultures of specimens from superficial swabs compared with those of deep tissue in

patients with diabetic foot ulcers? *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012;26(3):225-9.

32. Demetriou M, Papanas N, Panopoulou M, Papatheodorou K, Bounovas A, Maltezos E. Tissue and Swab Culture in Diabetic Foot Infections: Neuropathic Versus Neuroischemic Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2013;12(2):87-93.

33. Dunyach-Remy C, Cadière A, Richard JL, Schuldiner S, Bayle S, Roig B, et al. Polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR-DGGE): A promising tool to diagnose bacterial infections in diabetic foot ulcers. *Diabetes and Metabolism*. 2014;40(6):476-80.

34. Shahi SK, Kumar A. Isolation and Genetic Analysis of Multidrug Resistant Bacteria from Diabetic Foot Ulcers. *Front Microbiol*. 2015;6:1464.

35. Huang Y, Cao Y, Zou M, Luo X, Jiang Y, Xue Y, et al. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *International Journal of Endocrinology*. 2016:1-6.

36. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): A cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018;8(1).

37. Jouhar L, Jaafar RF, Nasreddine R, Itani O, Haddad F, Rizk N, et al. Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon. *International Wound Journal*. 2020;17(6):1764-73.

38. Li X, Cheng Q, Du Z, Zhu S, Cheng C. Microbiological concordance in the management of diabetic foot ulcer infections with osteomyelitis, on the basis of cultures of different specimens at a diabetic foot center in china. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021;14:1493-503.

39. Attard FC, Gatt A, Formosa C. Superficial Tissue Swabs Versus Deep Tissue Samples in the Detection of Microbiological Profile of Infected Diabetic Foot Ulcerations. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2024;23(2):315-9.

40. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):770.
41. Kwon KT, Armstrong DG. Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infection & chemotherapy*. 2018;50(1):11.
42. Villa F, Marchandin H, Lavigne JP, Schuldiner S, Cellier N, Sotto A, et al. Anaerobes in diabetic foot infections: pathophysiology, epidemiology, virulence, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(3):e0014323.

4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações do estudo, podemos citar a seleção dos trabalhos analisados:

- Nossa seleção concentrou estudos asiáticos, limitando a generalização de nossos achados para outras regiões com diferentes sistemas de saúde ou perfis microbiológicos.
- A variedade de técnicas de coleta de swab e biópsia, o timing do desbridamento e o uso prévio de antibióticos podem ter afetado a precisão diagnóstica relatada nos estudos. Além disso, poucos trabalhos relatavam o número de microrganismos anaeróbios devido a dificuldade técnica de isolamento dessas bactérias. Pesquisas futuras devem se concentrar em protocolos mais padronizados.
- A qualidade dos relatos foi muito baixa, com apenas alguns estudos fornecendo informações suficientes para serem incluídos na meta-análise.

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas futuras, seria imperativo estudos de comparação entre *swab* e biópsia que padronizassem os protocolos de coleta, incluindo técnicas uniformes de desbridamento e critérios de tempo, para assegurar a consistência dos resultados. A investigação do impacto do uso prévio de antibióticos sobre a precisão diagnóstica deve ser aprofundada, visando ajustar práticas clínicas.

Finalmente, o desenvolvimento de estudo que utilizem novas tecnologias moleculares para a detecção rápida e precisa de patógenos aeróbios e anaeróbios pode complementar os métodos tradicionais, proporcionando uma abordagem diagnóstica mais abrangente e eficaz para o manejo das infecções no pé diabético.

6. CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou que as culturas de *swab* apresentam um bom desempenho diagnóstico na identificação de patógenos gram-negativos e devem ser consideradas como possibilidade de diagnóstico para infecções por agentes gram-positivos. Mesmo a biópsia de tecido permanendo como o padrão de referência, as culturas de *swab* representam uma alternativa prática e acessível, especialmente em locais com recursos limitados, infecções em estágio inicial ou superficiais, e em casos onde a biópsia é contraindicada.

7. APÊNDICES

7.1 E-MAIL DE SUBMISSÃO

Manuscript submitted - CLM-25-30428

From Clinical Microbiology and Infection <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Date Tue 2025-05-20 8:18 AM
To Pedro Lopez da Cruz <pedro.lopezdacruz@resphealth.uwa.edu.au>

Clinical Microbiology and Infection
Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

20-May-2025

CLM-25-30428
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS COMPARING THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF SWAB CULTURES VS. TISSUE BIOPSY FOR DIAGNOSING DIABETIC FOOT INFECTIONS
S. Heck, Roberto; S. Lins, Rodrigo; R. Speransa, Daniela; Lopez, Pedro; Michelin, Lessandra

This is an automatic confirmation of receipt of your submission.

Your paper will be initially screened by the Editor-in-Chief and will be assigned to an Associate Editor if considered to be within the scope of the journal and of sufficient priority for review. You will receive a preliminary decision as soon as possible.

Information about the status of your submission within the editorial process is available to you at any time via your Author Centre on the CMI Submission website (<http://mc.manuscriptcentral.com/cmi>).

If you have questions concerning an editorial decision or the editorial process prior to acceptance, please contact the Editorial Manager (jlubom2@gmail.com).

Thank you for your interest in Clinical Microbiology and Infection.

Best regards
Dr. Leonard Leibovici
Editor-in-Chief
Clinical Microbiology and Infection

7.2 ARTIGO EM INGLÊS

A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS COMPARING THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF SWAB CULTURES VS. TISSUE BIOPSY FOR DIAGNOSING DIABETIC FOOT INFECTIONS

Roberto S. Heck¹, Rodrigo S. Lins^{2,3}, Daniela R. Speransa⁴,

Pedro Lopez^{1,5,6,7,*}, Lessandra Michelin^{1,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brazil; ²Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ³Faculdade de Medicina, Instituto de Educação Médica (IDOMED), Universidade Estácio de Sá, Angra dos Reis, RJ, Brazil;

⁴Unidade de Terapia Transfusional, Serviço de Hemoterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil; ⁵Pleural Medicine Unit, Institute for Respiratory Health, Perth, WA, Australia; ⁶School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Joondalup, Western Australia, Australia; ⁷Grupo de Pesquisa Em Exercício Para Populações Clínicas (GPCLIN), Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil; *Corresponding author

Address for correspondence and reprint requests to:

Pedro Lopez, MSc, PhD

Pleural Medicine Unit,

Institute for Respiratory Health, Perth, WA, Australia

AUSTRALIA

Email: pedro.lopezdacruz@resphealth.uwa.edu.au

ABSTRACT

Objective: To evaluate and compare the diagnostic accuracy of swab cultures versus tissue biopsy for identifying causative pathogens, assess the concordance between microbiological results obtained from both methods. Furthermore, to compare the sensitivity, specificity, and overall diagnostic performance of swab cultures and tissue biopsies, using tissue biopsy as the reference standard in infected diabetic foot wounds.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis using the CINAHL, Embase and PubMed for published studies from inception to 9 April 2025. Eligible studies compared the diagnostic accuracy or the list of pathogens of swab cultures vs. tissue biopsy in adult patients diagnosed with diabetic foot infections. A random-effect diagnostic accuracy meta-analysis was undertaken.

Results: Seventeen studies were included, with a total of 1,581 participants. Swab cultures identified a total of 765 gram-positive microbial pathogens compared to 875 identified by tissue biopsies, and 457 gram-negative pathogens compared to 452 identified by tissue biopsies. The three most prevalent microbial species were *Staphylococcus aureus* (~12.0%), *Streptococcus* spp. (~5.0%) and *Enterococcus* spp. (~4-5%). Concordance rates between swab cultures and tissue biopsy microbial species were highly heterogeneous, ranging from 25% to 90%. Five studies reported sufficient information and were included in the meta-analysis. Pooled sensitivity and specificity of swab cultures for detecting infected diabetic foot wounds were 84.8% and 68.0%, respectively, using tissue biopsy as the reference standard. Subgroup analyses indicated better pooled sensitivity and specificity for gram-negative (85.2% and 92.9%, respectively) compared to gram-positive pathogens (76.8% and 81.0%, respectively).

Conclusion: Our findings are that swab cultures offer good diagnostic performance for identifying gram-negative pathogens and may still be acceptable for detecting gram-positive and overall infections. While tissue biopsy remains the reference standard, swab represent a practical and accessible alternative, mainly in resource-limited settings, early-stage or superficial infections, and in cases where biopsy is contraindicated.

Keywords: Diabetic foot, Swab, Biopsy, Diagnostic accuracy, Infection

INTRODUCTION

Diabetic foot complications are common among patients with diabetes, with a lifetime incidence as high as 25% (1, 2). These are characterised by ulcers, infections and deep tissue damage, which are associated with reduced quality of life, increased morbidity and can ultimately result in non-traumatic lower limb amputations and mortality (1, 3-5). Specifically, diabetic foot ulcers are particularly concerning, as they are associated with longer hospital stay compared to any other diabetes-related complications (6). Infections are present in 58% to 82% of cases when such ulcers fail to heal, representing a major clinical burden (7). Therefore, reliable, cost-effective and timely identification of diabetic foot infections is critical to guide appropriate antimicrobial therapy and improve clinical outcomes.

Tissue biopsy is widely considered the gold standard for microbiological assessment of infected diabetic foot wounds (8, 9), with techniques such as curettage, punch biopsy or needle aspirate of purulent secretions deemed to provide accurate results (10). However, the undertaken of a tissue specimen through biopsy may not be recommended in cases involving ischaemic tissue, due to concerns about poor healing, risk of spreading infection, or potential damage to underlying structures, when the infection is mild or superficial. Moreover, tissue biopsy procedures must be performed by physicians, surgeons or wound care specialists, requiring moderate to high levels of technical skills and training. These also typically require access to sterile environment, reasonable operating room and equipment, which can contribute to higher costs for healthcare systems. So far, alternatives like swab cultures have often been disregarded and considered the least reliable method for pathogen identification (8, 9), even though widely used in clinical practice due to their accessibility, non-invasiveness, and relatively fast results. Concerns regarding swab cultures are related to the high number of colonisers rather than true pathogens, contamination and potential lack of concordance with tissue microbiology, which has contributed to persistent clinical scepticism (11). Two previous systematic reviews (12, 13) attempted to compare swab cultures and tissue biopsy for diagnosing diabetic foot infections, but both concluded that the available evidence was weak to support clinical recommendations. Nearly two decades later, a comprehensive reassessment of the literature available is warranted to provide updated, evidence-based guidance for clinicians involved in the management of diabetic foot infections.

Therefore, the present systematic review and meta-analysis aimed to i) evaluate and compare the diagnostic accuracy of swab cultures versus tissue biopsy for identifying causative pathogens, ii) assess the concordance between microbiological results obtained from swab cultures and tissue biopsy, and iii) compare the sensitivity, specificity, and overall diagnostic performance of swab cultures and tissue biopsies, using tissue biopsy as the reference standard in infected diabetic foot wounds. This study can help in guiding clinical decision-making and identify areas where further research is needed to improve diagnostic strategies in diabetic foot care.

METHODS

All procedures undertaken in the present study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (14, 15) and the Cochrane Back Review Group (CBRG) (16). This review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the identifier CRD420251026179.

Eligibility criteria

Studies were included in this systematic review if meeting the following criteria regarding participants, intervention, comparator, outcomes and study design (PICOS): i) studies involving adult patients (aged 18 years or older) diagnosed with diabetic foot infections; ii) studies undertaking swab culture techniques to collect microbiological specimens from foot ulcers as the index test; iii) studies undertaking tissue biopsy, tissue curettage, or deep tissue aspirate as the reference standard for diagnosing infection or identifying pathogens; iv) studies reporting diagnostic accuracy outcomes such as sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), concordance rates, or pathogens; and v) studies reporting 2×2 contingency tables (true positives, false positives, false negatives, true negatives), sufficient diagnostic performance data or the list of pathogens.

The exclusion criteria were: i) studies involving only patients with diabetic foot osteomyelitis without assessment of soft tissue infection; ii) studies undertaking only swab cultures or tissue biopsy, curettage, or aspirate; iii) studies not reporting sufficient data to estimate sensitivity, specificity, PPV, or NPV; or the number of pathogens

identified through swab cultures and tissue biopsy ; and iv) studies published in a language other than English.

Search strategy and study selection procedure

A systematic search was conducted by one researcher using the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Embase (via Ovid) and PubMed for published studies from inception to 9 April 2025. The search strategy was undertaken using controlled vocabulary and free-text terms as presented in the Supplementary Appendix S1. A manual search of references in selected studies (i.e., backward citation chasing) was performed to detect additional eligible articles for inclusion. Titles and abstracts were first independently evaluated following the eligibility criteria during the screening phase. Eligibility was assessed independently in duplicate, with differences resolved by consensus, when disagreements occurred. In case of abstracts that did not provide sufficient information, they were selected for full-text evaluation. Full-text articles meeting criteria were retrieved and read independently by both reviewers and assessed for inclusion in the study.

Data extraction

Data extraction was performed via a standardised form. Extracted variables included sample size, mean age, percentage of male participants, duration of diabetes, Wagner grade classification, and number of samples collected. Additionally, data on the number and type of pathogens isolated were recorded, along with true positives (TP), false positives (FP), false negatives (FN), true negatives (TN), and/or diagnostic accuracy outcomes such as sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and concordance rates, when available. For studies that did not report diagnostic accuracy outcomes directly, these measures were calculated using the Review Manager (RevMan) software (version 5.4; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark).

Risk of Bias Assessment

The risk of bias was evaluated according to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2) tool (17). This four-domain instrument includes: i) patient selection (i.e., whether the included participants are representative of the intended population), ii) index test (i.e., whether the conduct or interpretation of the

swab culture could have introduced bias), iii) reference standard (i.e., whether the tissue biopsy accurately classified the presence of infection), and iv) flow and timing (i.e., whether all patients received the same reference standard and whether the time interval between the index test and reference standard was appropriate). Studies were classified as having low, high, or unclear risk of bias for each domain according to the QUADAS-2 guidelines (17). The study risk of bias assessment for all included studies was performed by one reviewer, and the results were subsequently verified using ChatGPT-4.0, an artificial intelligence (AI) model developed by OpenAI, to assist in the application of the QUADAS-2 criteria.

Data analysis

A descriptive and narrative synthesis of study findings were first undertaken to summarize the characteristics of the included studies, including sample size, patient demographics, infection severity, swab and biopsy techniques. Additionally, all the microbial species identified in diabetic foot infections were summarised. This provides an overview of methodological heterogeneity and context for the quantitative analysis.

The diagnostic accuracy of swab cultures compared to tissue biopsy in infected diabetic foot wounds was synthesised using a random-effects model. The meta-analysis was conducted using Review Manager (RevMan, version 5.4; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark), the *mada* (18, 19) and *meta* (20) packages in R (R Core Team, version 4.0.3., 2020). A bivariate model, through the Reitsma approach (21), was undertaken to modelling sensitivity and specificity while accounting for their correlation. Pooled estimates of sensitivity, specificity, false positive rate, and diagnostic odds ratio (DOR) were calculated, along with 95% CIs. An area under the curve (AUC) and partial AUC were also estimated to summarize the overall diagnostic performance. The pooled sensitivity and specificity along with corresponding 95% confidence intervals (CIs) as well as the summary receiver operating characteristic (SROC) curve were estimated and constructed in RevMan, respectively. Between-study heterogeneity was quantified using the I^2 statistic adapted for diagnostic test accuracy studies through the Zhou and Dendukuri approach (22), with values greater than 50% in I^2 considered indicative of high heterogeneity. Variance components (τ^2) and the correlation between sensitivity and specificity were estimated using restricted maximum likelihood (REML). A subgroup analysis was provided for gram-positive and

gram-negative pathogens. Potential publication bias was not assessed given the small number of studies ($n < 10$) included in the bivariate diagnostic random-effects meta-analysis.

RESULTS

A total of 856 records were identified through databases searches. After removing duplicates, 611 records were screened based on title and abstract. Of these, 204 records were excluded as irrelevant to the research question, resulting in 407 records eligible for full-text review. Records were mainly excluded because they were conference abstract/case report/thesis/dissertation/protocol/opinion/review ($n = 156$) articles, followed by the assessment of swab or tissue biopsy ($n = 138$), different diagnostic techniques ($n = 36$), different language ($n = 23$), unavailable information ($n = 19$), preclinical/in vitro/in vivo ($n = 11$), insufficient data reported ($n = 9$) and different target population ($n = 3$). While additional 5 studies (23-27) were identified through reference lists, a total of 17 studies (23-39) were included in this systematic review and meta-analysis. The selection process is illustrated in Figure 1.

Characteristics of study, participant and techniques

Most studies (76.5%) were published between 2010 and 2024. The most frequent study locations were India (29.4%) and China (11.8%). A total of 1,581 participants (937 males and 644 females) with diabetic foot ulcers were included, with a median age of 62.5 (IQR: 60.3-64.1) years. Regarding ulcer severity, 29.2% of the participants presented with at least Wagner Grade III ulcers (i.e., deep ulcer associated with abscess formation, osteomyelitis, or joint sepsis). The median duration of diabetes among participants was 15.5 (IQR: 12.0-17.5) years. Antibiotics were reported by ten studies (24, 27, 28, 30-32, 35-38), with 51.8% of the participants exposed to some prior antibiotic treatment.

Regarding the microbiological assessment of diabetic foot infections, both pre- and post-debridement swab collection techniques were equally undertaken in 47.1% of the cases. Among these, the post-debridement Levine technique was used in 29.4%, while the pre-debridement Z-technique was used in 17.6%. The median number of isolates identified per participant via swab sampling was 1.3 (IQR: 1.1-2.2). Tissue biopsy specimens were predominantly obtained through post-debridement (70.6%), with

punch biopsies comprising 29.4% of all biopsy techniques. A median of 1.4 (IQR: 1.1-2.0) isolates per participant was identified through tissue biopsy. Risk of bias is presented in Supplementary Table S1.

Microbial species identified in diabetic foot infections

Information on gram-positive and gram-negative pathogens was provided by fourteen studies (23-28, 30, 31, 33-36, 38, 39). Swab cultures identified a total of 765 gram-positive microbial pathogens compared to 875 identified by tissue biopsies, and 457 gram-negative pathogens compared to 452 identified by tissue biopsies. Regarding aerobic organisms, 1,269 pathogens (93.0%) were identified by swab cultures and 1,374 (91.1%) by tissue biopsies, while 95 anaerobic organisms (7.0%) were identified by swab cultures and 135 (8.9%) by tissue biopsies. Four studies reported the number of polymicrobial isolates (25, 27, 31, 35), with 72 identified by swab cultures and 69 by tissue biopsies. Sufficient information on microbial pathogens identified in diabetic foot infections was reported across 15 studies (23-31, 33-36, 38, 39). The three most prevalent microbial species were *Staphylococcus aureus* (swab, n= 307 [12.0%]; tissue biopsy, n= 327 [12.8%]), *Streptococcus* spp (swab, n= 132 [5.2%], tissue biopsy, n=128 [5.0%]) and *Enterococcus* spp (swab, n= 107 [4.2%], tissue biopsy, n=135 [5.3%]), followed by *Pseudomonas* spp (swab, n= 114 [4.5%], tissue biopsy, n=120 [4.7%]).

Six studies (23, 31, 32, 35, 36, 38) assessed the concordance between swab and tissue biopsy microbial species, with substantial variability observed in metrics and results across studies. The concordance rate ranged from 25% to 90%. Williams et al. (23) found a high concordance of 90.0% between swab and tissue biopsy when bone was not exposed, but a significant reduction to 65.0% when bone exposure was present. Mutluoglu et al. (31) reported an overall concordance of 73.0%. In a study by Demetriou et al. (32), the authors observed identical cultures in 50% of the patients with neuroischemic ulcers. Huang et al. (35) observed identical cultures in 80.0% of grade 2 wounds, with a marked decrease to 31.0% and 29.4% for grade 3 and grade 4 wounds, respectively. In the study by Nelson et al. (36), the authors found that pathogen results differed between swab and tissue biopsy in 58% of cases, with tissue biopsies detecting significantly more pathogens than swab cultures. Finally, Li et al. (38) reported identical cultures in 25% of cases and partial concordance (at least one

matching microorganism) in 23.3% of the sample. Additionally, based on a visual assessment of microbial species distribution between swab and tissue biopsy specimens (Table 1), only three studies (27, 30, 31) reported identical ranking of microbial specimens, whereas rankings varied substantially in the remaining studies (23-26, 28, 29, 33-36, 38, 39).

Diagnostic accuracy for diabetic foot infections

Five studies (31, 32, 35-37) reported sufficient information on diagnostic accuracy outcomes. The diagnostic accuracy of swab cultures compared to tissue biopsy varied considerably. Mutluoglu et al. (31) reported a sensitivity and specificity of 79.4% and 52.4%, respectively, when assessing the accuracy of the culture results of the swab relative to tissue biopsy specimen. In the study by Demetriou et al. (32), swab cultures demonstrated a good sensitivity of 100% but a low specificity of 22.2% for detecting infection in patients with neuroischemic ulcers. Huang et al. (35) observed that swab cultures had an overall sensitivity of 92% and specificity of 50% in identifying pathogens. When stratified by pathogen type, swab cultures performed better for gram-negative pathogens (sensitivity = 88.0%, specificity = 90.3%) than for gram-positive organisms (sensitivity = 90.6%, specificity = 79.2%). Other two studies (36, 37) had reported overall sensitivity and specificity as well as stratified by pathogen type. Nelson et al. (36) reported TP, FP, FN and TN values, with an overall sensitivity and specificity of 79.0% and 85.0% in identifying at least one pathogen. Stratified results for gram-positive organisms were 74.0% of sensitivity and 89.0% of specificity, and 63.0% of sensitivity and 95.0% of specificity for gram-negative organisms. Finally, Jouhar et al. (37) reported 94.0% sensitivity and 81.0% specificity for detecting gram-negative pathogens, and 76.0% sensitivity and 72.0% specificity for gram-positive pathogens.

In the meta-analysis, the pooled sensitivity and specificity of swab cultures for detecting infected diabetic foot wounds were 84.8% (95% CI: 75.8% to 90.8%) and 68.0% (95% CI: 45.6% to 84.4%), respectively, using tissue biopsy as the reference standard (Figure 2). Heterogeneity, assessed through the Zhou and Dendukuri I² statistic, was 31.0%. The DOR was estimated at 11.8 (95% CI: 3.8 to 37.2), and the false-positive rate was 32.0% (95% CI: 15.6% to 54.4%). Positive and negative likelihood ratios were 2.65 (95% CI: 1.1 to 6.6) and 0.22 (95% CI: 0 to 10.0), respectively. Regarding the overall diagnostic performance, the AUC was 85.6% (95%

CI: 83.1% to 88.1%), with a normalised partial AUC of 85.7% (95% CI: 83.2% to 88.2%). The SROC curve is presented in Figure 2. A publication bias analysis was not undertaken due to the small number of studies ($n < 10$).

Subgroup analyses indicated better pooled sensitivity and specificity for gram-negative compared to gram-positive pathogens. For gram-negative pathogens, the pooled sensitivity and specificity of swab cultures compared to tissue biopsy were 85.2% (95% CI: 58.9%–95.6%) and 92.9% (95% CI: 87.3%–96.1%), respectively, with an I^2 of 0%. The DOR was estimated at 74.6 (95% CI: 26.7 to 208.2), with a positive and negative likelihood ratios of 12.0 (95% CI: 2.1 to 68.5) and 0.2 (95% CI: 0 to 1872.2), respectively. The AUC was 95.2% (95% CI: 93.3% to 97.1%), with a normalized partial AUC of 81.7% (95% CI: 78.2% to 85.3%). For gram-positive pathogens, swab cultures demonstrated a pooled sensitivity of 76.8% (95% CI: 71.4%–81.5%) and specificity of 81.0% (95% CI: 66.4%–90.2%), with an I^2 of 0%. The DOR was estimated at 14.2 (95% CI: 7.1 to 28.3), with a positive likelihood ratio of 2.7 (95% CI: 2.0 to 8.4) and negative likelihood ratio of 0.3 (95% CI: 0.1 to 10.0). The AUC was 80.3% (95% CI: 76.8% to 83.8%), with a normalized partial AUC of 76.1% (95% CI: 72.3% to 79.9%). Results were presented in Figure 3 and Figure 4.

DISCUSSION

This systematic review and meta-analysis aimed to synthesise current evidence comparing the diagnostic accuracy of swab cultures vs. tissue biopsies in infected diabetic foot wounds. We examined the concordance, sensitivity, specificity, and overall diagnostic performance of swab cultures vs. tissue biopsies across the studies. Our findings indicate that swab cultures provide good diagnostic accuracy for detecting gram-negative pathogens, with a pooled sensitivity of 85.2% and specificity of 92.9%, using tissue biopsy as the reference standard. Additionally, swab cultures showed acceptable performance for identifying gram-positive (sensitivity of 76.8% and specificity of 81.0%) and even any pathogen (sensitivity of 84.8% and specificity of 68.0%), despite considerable variability and low concordance rates in the microbial species identified across studies. While tissue biopsy remains the gold standard, swab cultures may serve as a practical and accessible alternative in resource-limited clinical settings or when a viable wound tissue suitable for culture is too invasive.

As far as we know, two systematic reviews were conducted on this topic in 2006 (12, 13), with only three studies specifically comparing swab cultures and tissue biopsy. At that time, the available evidence was insufficient, and the optimal method of diagnosing diabetic foot infections remained to be determined. Despite the widespread use of swab cultures, this method is often undervalued and neglected (11). For example, in a qualitative study by Broom et al. (11), seventeen clinicians were interviewed regarding the management of diabetes-related foot infections. The study revealed a range of concerns regarding swab cultures among clinicians, including gaps in training, diagnostic uncertainty and difficulties interpreting microbiological findings (11), all of which affect clinical decision-making. Therefore, the present systematic review is of utmost importance, as it helps to further elucidate the diagnostic value of swab cultures and provides the first quantitative evidence comparing its performance to tissue biopsies.

Indeed, we observed a substantial heterogeneity in the identification of pathogens in diabetic foot infections. This variation may be explained by the range of cleansing or debridement steps undertaken before collection, with both pre- and post-debridement undertaken in ~50% of the cases, or antibiotic therapies, reported in ~50% of the cases. Ulcer severity was another factor deemed important, with a previous study (35) reporting a concordance rate below 30% in grade 3 and 4 wounds. Available clinical guidelines (8, 9) also indicated that swabs of open wounds are less sensitive and specific than tissue specimens, although based on limited evidence (28). However, we found interesting results when evaluating the diagnostic accuracy of swab cultures vs. tissue biopsy for identifying gram-negative pathogens. The specific sensitivity of 85%, specificity of 93% and AUC of 95% are very surprising and promising within the context of diabetic foot infections. Additionally, the positive likelihood ratio of 12.0 indicates that a positive swab result is highly reliable for confirming these infections, while the negative likelihood ratio of 0.2 indicate a good ability to rule them out, despite the limited number of studies, which resulted in imprecise confidence intervals. This result challenges the traditional belief that swab cultures are unreliable for diagnosing diabetic foot infections (8, 9). We suggest that swab cultures may be highly considered once gram-negative pathogens are identified, particularly *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, and *Proteus* spp., to help in the selection of the most appropriate antimicrobial therapy, provided that specimens are collected using standardised, post-

debridement techniques, as recommended by the IWGDF guideline (8). Nevertheless, in cases where a gram-negative pathogen is isolated by swab, clinicians should carefully consider the possibility of polymicrobial infection and interpret the findings within the clinical context.

Although less accurate for gram-positive pathogens, results derived from swab culture should not be disregarded. Swab cultures correctly identified gram-positive infections in ~77% of cases and correctly ruled them out in 81%. Among potential pathogens, *Staphylococcus aureus* is one of the most prevalent gram-positive aerobic organisms in diabetic foot infections, accounting for ~24% of all isolates (40). Given the moderate diagnostic accuracy observed, the identification of gram-positive should not be solely used to narrow antimicrobial coverage. Once a resistant gram-positive organism is identified, this finding must be carefully considered for treatment planning along with clinical signs and other microbiological or inflammatory markers.

Finally, when tissue biopsy is not feasible, swab cultures have demonstrated acceptable overall diagnostic performance for diabetic foot infections in general and may still serve as an alternative diagnostic option. This is specifically relevant in the case of polymicrobial infections, which are common among patients who have undergone previous antibiotic treatment (41). In such cases, swab cultures can still identify many pathogens, providing a first-line assessment during primary care or outpatient settings. This is particularly important where biopsy is contraindicated (e.g., ischemic tissue, surgical contraindication), access to tissue biopsy may be limited (e.g., mild or superficial infections), and rapid clinical decision-making is needed. However, it is important to note that isolations of anaerobic pathogens, common in ~17% of deep diabetic foot infections (42), were not frequent in the included studies. There are limitations and difficulties in the isolation of anaerobic pathogens through swab cultures, which affected our ability to account for the potential impact of anaerobic pathogens. These should still be considered in the treatment of deeper or more complex infections.

This is the first systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy of swab cultures vs. tissue biopsies in patients with infected diabetic foot wounds. The strengths of this review include i) compiling data from 17 studies with 1,581 participants, making it the largest synthesis on this topic; ii) performing a meta-

analysis for the first time to investigate the diagnostic accuracy of swab cultures in diabetic foot infections; and iii) conducting subgroup analysis for gram-positive and gram-negative organisms to explore performance by pathogen type. Nevertheless, our study has limitations. First, most included studies were conducted in Asia (64.7%), which may limit the generalisability of our findings to other regions with different healthcare systems or microbiological profiles, as previously reported (40). This potential geographic bias warrants future research. Second, the range of swab and biopsy collection techniques, debridement timing and prior antibiotic use may have affected the diagnostic accuracy reported across studies. Future research should focus on more standardized protocols. Third, the reporting quality was very low, with just a few studies providing sufficient information to be included in the meta-analysis. Finally, publication bias was not tested given the small number of studies ($n=5$).

In summary, our findings are that swab cultures offer good diagnostic performance for identifying gram-negative pathogens and may still be acceptable for detecting gram-positive and overall infections. While tissue biopsy remains the reference standard, swab cultures represent a practical and accessible alternative, mainly in resource-limited settings, early-stage or superficial infections, and in cases where biopsy is contraindicated. These findings underscore a reassessment of swab culture clinical value in the diagnosis of diabetic foot infections and warrant future research in this setting.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

Competing Interests: Roberto S. Heck, Rodrigo S. Lins, Daniela R. Speransa, Pedro Lopez and Lessandra Michelin declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments: The results of the study are presented clearly, honestly, without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

Role of funding source: Sponsors were not involved in the study design, analysis or interpretation of data, manuscript writing and decision to submit the manuscript for publication.

Funding: No financial support was received to conduct the present study, or for the preparation or publication of this manuscript.

Contributorship: Conception and design: Roberto S. Heck, Rodrigo S. Lins, Pedro Lopez and Lessandra Michelin; Acquisition, analysis, or interpretation of data: Roberto S. Heck, Rodrigo S. Lins, Daniela R. Speransa, Pedro Lopez and Lessandra Michelin; Drafting of the manuscript: Roberto S. Heck, Rodrigo S. Lins, Daniela R. Speransa, Pedro Lopez and Lessandra Michelin; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Roberto S. Heck, Rodrigo S. Lins, Daniela R. Speransa, Pedro Lopez and Lessandra Michelin. All authors read and approved the final version of the article.

Data availability: Data used in the present study such as data extraction templates, forms and analysis will be made available upon reasonable request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
2. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic Foot Syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1435-8.
3. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 1:S6-11.
4. Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL, Walker SC. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87(7):321-6.
5. Williams R, Airey M. The size of the problem: epidemiological and economic aspects of foot problems in diabetes. *The foot in diabetes*. 2000:3-17.
6. Reiber G, Lipsky B, Gibbons G. The burden of diabetic foot ulcers. *The American journal of surgery*. 1998;176(2):5S-10S.
7. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1029-35.
8. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45-74.
9. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):244-69.
10. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med*. 1986;146(10):1935-40.
11. Broom J, Williams Veazey L, Broom A, Kee L, Choong K. To swab or not to swab? A qualitative study of pathology testing, interpretation, and value in diabetes-related foot ulceration. *Infect Dis Health*. 2024;29(1):39-50.

12. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, Dalton JE, Craig D, Iglesias C. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(4):341-7.
13. Nelson EA, O'meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006;10(12):iii-iv, ix.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009;339:b2700.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, et al. Mapping of reporting guidance for systematic reviews and meta-analyses generated a comprehensive item bank for future reporting guidelines. *J Clin Epidemiol*. 2020;118:60-8.
16. Furlan AD, Pennick V, Bombardier C, van Tulder M. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(18):1929-41.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
18. Doebler P, Doebler MP. Package 'mada'. 2015.
19. Shim SR, Kim S-J, Lee J. Diagnostic test accuracy: application and practice using R software. *Epidemiology and health*. 2019;41:e2019007.
20. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. An introduction to meta-analysis in R. *Meta-analysis with R*. 2015:3-17.
21. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):982-90.

22. Zhou Y, Dendukuri N. Statistics for quantifying heterogeneity in univariate and bivariate meta-analyses of binary data: the case of meta-analyses of diagnostic accuracy. *Statistics in medicine*. 2014;33(16):2701-17.
23. Williams ML. Intra-operative culture swabs versus deep tissue specimens: Assessing Concordance of Isolates Collected From Diabetic Foot Infections.
24. Bozkurt F, Gülsün S, Tekin R, Hoşoğlu S, Acemoğlu H. Comparison of microbiological results of deep tissue biopsy and superficial swab in diabetic foot infections. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;1(03):122-7.
25. Daivasikamani DP. Comparing swab culture, tissue culture to identify the infecting organism in diabetic foot ulcers. *Proteus*. 2015;9:13.
26. Sankar N, Moinuddin S, Mohan S. Microbial etiology of diabetic foot ulcers: Swab versus tissue culture. *International Journal of Surgery Science*. 2020;4(2):146-8.
27. Kumar R MJ, Mir BA, Mokta K, Majeed T. Comparison of microbiological results of superficial swab versus deep tissue biopsy in diabetic foot infections: a prospective observational study from North India. *J Fam Med*. 2023;10(1).
28. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabetic Medicine*. 2001;18(10):822-7.
29. Kelkar U, Kagal A. Bacteriology of diabetic ulcers: effect of sample collection method. *Diabetic Foot Journal*. 2004;7(3):124-8.
30. Slater RA, Lazarovitch T, Boldur I, Ramot Y, Buchs A, Weiss M, et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone. *Diabetic Medicine*. 2004;21(7):705-9.
31. Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Gorenek L, Ay H, Lipsky BA. How reliable are cultures of specimens from superficial swabs compared with those of deep tissue in patients with diabetic foot ulcers? *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012;26(3):225-9.

32. Demetriou M, Papanas N, Panopoulou M, Papatheodorou K, Bounovas A, Maltezos E. Tissue and Swab Culture in Diabetic Foot Infections: Neuropathic Versus Neuroischemic Ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2013;12(2):87-93.
33. Duniach-Remy C, Cadière A, Richard JL, Schuldiner S, Bayle S, Roig B, et al. Polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis (PCR-DGGE): A promising tool to diagnose bacterial infections in diabetic foot ulcers. *Diabetes and Metabolism*. 2014;40(6):476-80.
34. Shahi SK, Kumar A. Isolation and Genetic Analysis of Multidrug Resistant Bacteria from Diabetic Foot Ulcers. *Front Microbiol*. 2015;6:1464.
35. Huang Y, Cao Y, Zou M, Luo X, Jiang Y, Xue Y, et al. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *International Journal of Endocrinology*. 2016:1-6.
36. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, Lipsky BA, Nixon J, Bhogal MS, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): A cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018;8(1).
37. Jouhar L, Jaafar RF, Nasreddine R, Itani O, Haddad F, Rizk N, et al. Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon. *International Wound Journal*. 2020;17(6):1764-73.
38. Li X, Cheng Q, Du Z, Zhu S, Cheng C. Microbiological concordance in the management of diabetic foot ulcer infections with osteomyelitis, on the basis of cultures of different specimens at a diabetic foot center in china. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2021;14:1493-503.
39. Attard FC, Gatt A, Formosa C. Superficial Tissue Swabs Versus Deep Tissue Samples in the Detection of Microbiological Profile of Infected Diabetic Foot Ulcerations. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2024;23(2):315-9.
40. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):770.

41. Kwon KT, Armstrong DG. Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infection & chemotherapy*. 2018;50(1):11.
42. Villa F, Marchandin H, Lavigne JP, Schuldiner S, Cellier N, Sotto A, et al. Anaerobes in diabetic foot infections: pathophysiology, epidemiology, virulence, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(3):e0014323.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart of study selection.

Figure 2. Random-effect diagnostic accuracy meta-analysis on the comparison between swab cultures and tissue biopsy in identifying diabetic foot infections. Horizontal lines represent the confidence intervals for specificity, while vertical lines indicate the 95% confidence intervals for the sensitivity of the individual studies.

Figure 3. Random-effect diagnostic accuracy meta-analysis on the comparison between swab cultures and tissue biopsy in identifying gram-negative diabetic foot infections. Horizontal lines represent the confidence intervals for specificity, while vertical lines indicate the 95% confidence intervals for the sensitivity of the individual studies.

Figure 4. Random-effect diagnostic accuracy meta-analysis on the comparison between swab cultures and tissue biopsy in identifying gram-positive diabetic foot infections. Horizontal lines represent the confidence intervals for specificity, while vertical lines indicate the 95% confidence intervals for the sensitivity of the individual studies.