

Ligas de Cobalto e Cromo Usadas em Aplicações Biomédicas

Cobalt and Chrome Alloys Used in Biomedical Applications

Emanuella F. C. dos Santos,^{a,*} Raychimam D. S. Bezerra,^b Wellington L. S. Araujo^c

^a Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Campus Rural de Marabá, CEP 68508-970, Marabá-PA, Brasil.

^b Universidade Federal do Maranhão, Campus Bom Jesus, CEP 65915-060, Imperatriz-MA, Brasil.

^c Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga, CEP 65080-805, São Luís-MA, Brasil.

*E-mail: emanuellaesther@hotmail.com

Recebido em: 3 de Agosto de 2021

Aceito em: 20 de Janeiro de 2022

Publicado online: 8 de Abril de 2022

Among the advanced materials that have been developed in recent times, one of those that have been widely used is biomaterials. Biomaterials can be defined as any artificial devices that come into partial or permanent contact with biological systems and are intended to replace or restore biological structure lost or damaged in its form and function. The materials that make up devices for these purposes must meet several requirements: be non-toxic, non-carcinogenic, non-antigen, non-mutagenic, in addition to other requirements that determine whether it will be acceptable to the organism and will meet the needs for which it was produced. Alloys of Cobalt and Chromium must follow parameters of biocompatibilities, bioactivity and biofunctionality, considering that it will be in direct contact with a living organism, every implanted metallic biomaterial has some interaction with the tissues in contact, this interaction can be positive (biointegration) or negative, with the release of ions by dissolution, wear, corrosion, or physical and mechanical incompatibility, this interaction should not be harmful to the organism. The present research focused in to bring together the trends, advantages and disadvantages of cobalt and chromium alloys, used in medical treatments to improve the quality of life for many patients worldwide.

Keywords: Alloys of Cobalt-Chromium; biocompatibility; bioactivity.

1. Introdução

Estudos buscando compreender a preparação e caracterizações do comportamento de biomateriais, seus potenciais para aplicações biológicas e respostas eficientes do organismo tem sido alvo de investigações pela comunidade científica.^{1,2} Estes biomateriais,^{3,4} podem ser das classes dos: biometais, biopolímeros, biocerâmicas, biovidros e biocompósitos. Os critérios de classificação são: composição química, tipos de ligações e propriedades.^{5,6} A Figura 1 reúne os tipos de biomateriais e suas classes.

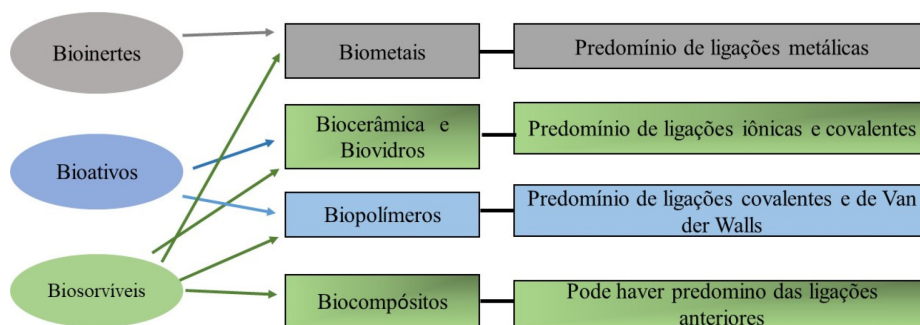


Figura 1. Tipos, classes e ligações químicas dos biomateriais

Os biomateriais para uso clínico podem ser agrupados em três tipos principais de acordo com a resposta do organismo vivo, são denominados como bioinertes, quando não ocorre nenhuma reação química entre o tecido e o implante (sem ligação direta com o tecido vivo), são biomateriais que quando implantados há a formação de tecido fibroso, que impede o contato direto entre o tecido e o implante. Os materiais bioativos, que possibilitam um retorno biológico na interface com o tecido vivo, permitindo a formação de uma ligação química entre este e o biomaterial (bioadesão), neste caso não há a formação de tecido fibroso. E materiais reabsorvíveis, que podem incorporar-se ao tecido, são absorvidos por ele e apresentam decomposição gradual mediada por atividade biológica específica. Estes materiais biosorvíveis permitem o crescimento do tecido hospedeiro na medida com que o biomaterial se degrada e é solubilizado ou fagocitado pelo organismo. Esse mecanismo evita cirurgias de revisão, diminui

o tempo em que o biomaterial fica no corpo e normalmente leva ao sucesso do implante.^{2,7}

2. Gap dos Biomateriais

O uso dos biomateriais e as técnicas relacionadas ao desenvolvimento e uso nos tratamentos médicos segue em constante aperfeiçoamento, cronologicamente para o uso dos biomateriais eram indicados que estes fossem inicialmente bioinertes, pois acreditava-se que estes não deveriam provocar respostas biológicas do paciente, na sequência a bioatividade dos biomateriais passou a ser requisitada, para que assim problemas com a fixação de próteses e a longevidade do implante podem ser melhorados. Já os biomateriais biosorvíveis são teoricamente: biofuncionais, biocompatíveis e biodegradáveis, mais que seus constituintes participam de forma ativa no processo de recuperação dos tecidos lesionados, estes são tendências atuais. As pesquisas seguem na perspectiva de desenvolver composições e processamentos de biomateriais que reúnam maior biocompatibilidade, bioatividade e biofuncionalidade e com controle da biodegradabilidade em sistemas biológicos.

Biomateriais metálicos são usados intensamente na produção de implantes cirúrgicos devido às suas características químicas, físicas e mecânicas. Estes se destacam dentre os biomateriais utilizados na confecção de implantes, principalmente devido à sua boa resistência mecânica e elevada tenacidade à fratura.

Uma desvantagem do uso de biomateriais metálicos para implantes em tecidos ósseos relaciona-se ao módulo de Young das ligas, que normalmente são muito acima do módulo de Young dos tecidos ósseos, e isso gera perda do estresse mecânico no osso, sítio de implante do biomaterial, podendo induzir a reabsorção óssea local, que por sua vez pode ocasionar eventual falência e perda do implante.⁸ Além disso, é importante que as bioligas apresentem propriedades bioativas de forma a facilitar à osseointegração, ou seja, à ancoragem de um implante no tecido ósseo, a fim de que esse sistema possa suportar carga funcional com maior segurança.^{4,9,10}

Particularmente, as ligas Co-Cr são indicadas para a utilização como biomaterial em estruturas dentárias, esqueléticas, próteses de quadril, joelho e outras articulações devido principalmente, às suas propriedades mecânicas, além de serem altamente resistentes à corrosão.

A classe das biocerâmicas e dos biovidros quando bioativas e biosorvíveis apresentam composição biocompatíveis com os tecidos biológicos sendo por isso indicados para revestimento de próteses metálicas, porque melhora a biocompatibilidade, a bioatividade e a biofuncionalidade dos implantes.

Mecanicamente as biocerâmicas e os biovidros são materiais com alto módulo de Young, que apresentam baixa capacidade de deformação plástica, baixa ductibilidade e baixa tenacidade a fratura e à medida que podem ser

reabsorvidos pelo organismo tornam-se mecanicamente mais frágeis, e dependendo da composição podem apresentar uma rápida fragmentação e degradação.

Já os biomateriais biopoliméricos apresentam comumente baixa: densidade, resistência à temperatura, condutividade térmica e elétrica. A composição química dos polímeros, as propriedades físico-químicas e mais sua versatilidade estrutural possibilitam variadas aplicações biomédicas desta classe de materiais. Pesquisas em polímeros biodegradáveis, bioativos e biosorvíveis são usados em tecidos cardiovasculares, ortopédicos e como carregadores de drogas para liberação controlada no organismo. Duas ou mais classes desses materiais juntas formam os compósitos que são materiais que tem por finalidades reunir propriedades dos materiais das diferentes classes (metais, cerâmicas e polímeros) em prol de um maior desempenho deles em uso.

3. Biomateriais Metálicos

Dentre os biomateriais metálicos utilizados comercialmente tem-se: aços inoxidáveis, ligas de cobalto e cromo (Co-Cr), ligas a base de titânio e outras (por exemplo, NiTi, ligas de Mg e Ta).^{2,11,12} Essas bioligas apresentam vantagens e desvantagens para seus usos como implantes, por exemplo, as ligas de titânio que são mundialmente utilizadas tem como vantagens: alta resistência a corrosão e excelente biocompatibilidade. Porém devem ser melhoradas ou novas ligas devem ser criadas afins de que atendem cada vez mais aos seguintes critérios:

- ✓ Excelente biocompatibilidade (não tóxica);
- ✓ Alta resistência à corrosão;
- ✓ Propriedades mecânicas adequadas;
- ✓ Alta resistência ao desgaste;
- ✓ Osseointegração (no caso de próteses ósseas).^{1,13,14}

As ligas de Cobalto-Cromo (Co-Cr) são tipos de ligas metálicas que apresentam biocompatibilidade com o tecido ósseo, sendo utilizadas na fabricação de dispositivos biomédicos para substituir e auxiliar tecidos danificados e com suas funções comprometidas. Ligas metálicas de Co-Cr-Mo fundidas (Vitallium) foram as primeiras usadas em aplicações ortodônticas, e na década de 1940 em aplicações ortopédicas.^{1,7,15} Estas foram reconhecidas como os biomateriais mais adequados em condições de atrito, como o contato de metal sobre metal em juntas artificiais (articulações de quadril, joelho e cotovelo) devido à excelente resistência ao desgaste.^{9,16,17}

Além destas, os aços inoxidáveis são usados em inúmeros países desenvolvidos. Os aços inoxidáveis apresentam boas propriedades mecânicas e baixo custo, por isso são muito usadas no Brasil, suas limitações como biomateriais ocorrem em casos de implantes permanentes, já que este em relação as ligas de Co-Cr e Ti, são menos resistentes a corrosão, fator que contribui para uma maior incidência de cirurgias de revisão.^{6,18} As ligas biosorvíveis

de magnésio que são biocompatíveis e biodegradáveis em ambientes *in vivo*. Porém as ligas de Mg têm aplicações limitadas devido à sua taxa de degradação muito rápida, que também é variável no tempo, incluindo a taxa de liberação de hidrogênio em fluidos corporais fisiológicos,^{16,19} conforme resumido na Figura 2.

Entretanto, as ligas de Co-Cr usadas em aplicações médicas precisam ser aprimoradas, por exemplo, em relação a biocompatibilidade biológica, são bioinertes, e mecanicamente, apresentam elevado módulo de elasticidade. Essas ligas necessitam de melhor biocompatibilidade (ou seja, o material implantado não pode provocar nenhuma resposta indesejada no tecido implantado), bioatividade ou osseointegração, no caso de implantes ósseos é um termo que pode ser utilizado para descrever a ancoragem de um implante ósseo, suficiente para suportar cargas funcionais e a biofuncionalidade (neste parâmetro, o biomaterial precisa ter

propriedades mecânicas adequadas a uma dada aplicação), buscando suprir demandas mecânicas e biológicas almejadas em aplicações médicas.^{4,20,21} Este artigo reúne informações sobre os tipos, as características e propriedades das ligas de Co-Cr usadas como biomateriais, o que já foi pesquisado, os avanços, e também destaca as lacunas para uma maior aplicabilidade delas em tratamentos médicos.

4. Tipos de Ligas Co-Cr

As ligas com atividade (aplicação) biológica de Co-Cr apresentam as estruturas cristalinas hexagonal compacta (ϵ -HC) do Co até 417 °C, acima dessa temperatura esta liga começa a sofrer transformação alotrópica, tornando-se cúbica de face centrada (γ -CFC), conforme mostrado o esquema das estruturas cristalinas pela Figura 3.

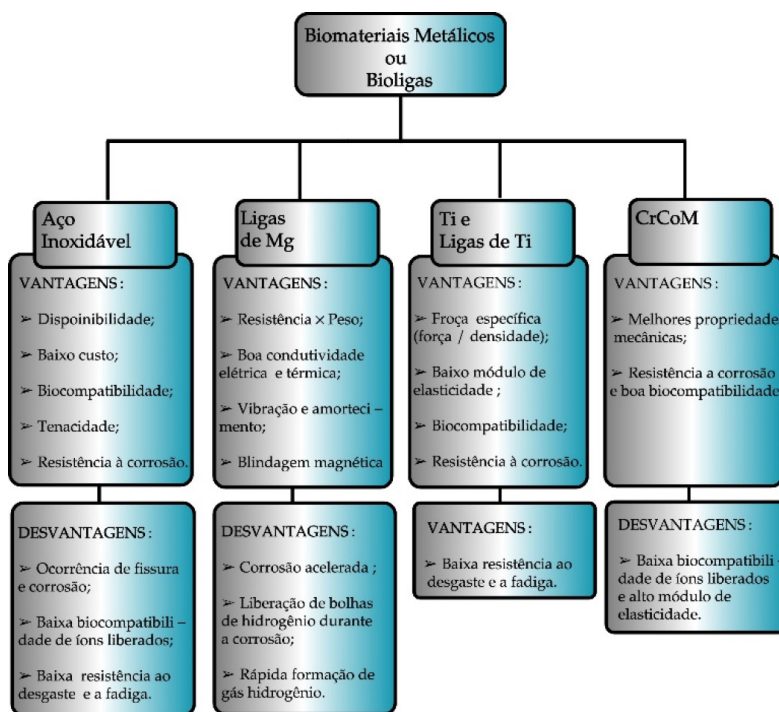


Figura 2. Vantagens e desvantagens dos biomateriais metálicos

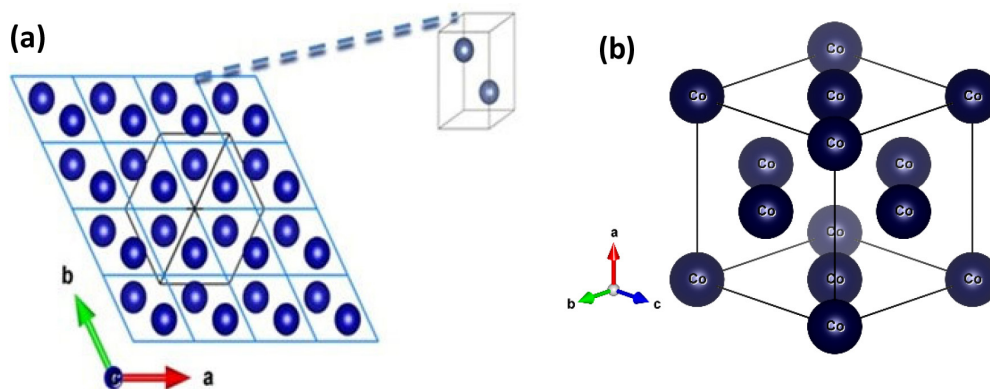


Figura 3. Célula unitária hexagonal compacta do Co (grupo espacial P63/mmc – fase ϵ Co) e (b) célula unitária cúbica de face centrada do Co (grupo espacial FM-3M)

A estrutura cristalina CFC dos metais possui um número relativamente grande de sistemas de escorregamento (pelo menos 12). Portanto, essa fase contribui para o comportamento dúctil dessas ligas.²²⁻²⁴ Na Tabela 1 são apresentados os tipos de ligas de Co usadas em aplicações médicas, nomeadas de acordo com *American Society for Testing Materials* (ASTM).

Nas ligas de Cobalto (Co), conforme a Tabela, os elementos Cr e Mo contribuem para resistência à corrosão, o Cr presente na liga, forma em contato com o oxigênio (O₂) filmes de óxido uniformes que atuam como filmes passivos protetores com alta resistência à corrosão em ambiente *in vivo*. Eles tendem a estabilizar a fase ϵ e o Molibdênio (Mo) também contribuem para o refinamento dos grãos melhorando a resistência mecânica. A adição de Carbono (C) leva a um aumento na resistência mecânica e resistência ao desgaste com a formação de precipitados de carbonetos. O Tungstênio (T), que é adicionado para aumentar o fortalecimento da solução sólida e controlar a distribuição e o tamanho dos carbonetos, pode, no entanto, prejudicar a resistência à corrosão e a resistência à fadiga delas.

O Níquel (Ni), quando presente nas ligas de cobalto estabiliza a fase α melhorando a trabalhabilidade a quente e a frio das ligas de Co-Cr. Entretanto, pesquisas apontam a toxicidade deste elemento quando em tecidos do corpo humano. Devido a isso estudos de ligas de Co-Cr sem Ni e com a adição de outros elementos como o nitrogênio, N₂, estão sendo reportados. O N₂ é um estabilizador da fase α e a adição de N₂ também é eficaz para melhorar as propriedades mecânicas das ligas.^{3,11,17,19,26}

5. Propriedades Mecânicas

Para serem usados como biomateriais nos ramos ortopédico e ortodônticos as ligas metálicas devem apresentar resistência à tração, ductilidade, resistência à fluência, dureza e resistência à fadiga adequadas. As solicitações de cargas variadas, demandam a combinação de alta resistência a tração, ductilidade, tenacidade a fratura e baixo módulo de elasticidade, semelhante ao módulo do tecido ósseo, este parâmetro contribui para um aumento do tempo de vida útil do material implantando.^{6,27} Na Tabela 2 são listados os valores de propriedades mecânicas de ligas Co-Cr.

Em geral, as ligas à base de Co-Cr fundidas são superiores às ligas forjadas em resistência ao desgaste e resistência a corrosão por pites e por fendas, as ligas forjadas são superiores em termos de resistência à fadiga e tenacidade à fratura. Os efeitos de cromo, tungstênio e molibdênio no fortalecimento da solução sólida e a formação de carbonetos metálicos contribuem para a excelente resistência à fadiga deste sistema de liga, mas desfavorece em resistência a corrosão, por exemplo. Para aplicações de alta temperatura, além do cromo, também pode ser adicionados elementos como: manganês, silício e lantânio, que também fornecem proteção contra a oxidação. Somado as propriedades mecânicas dos biomateriais fatores como propriedades físicas, químicas, design (conformação e processabilidade), bioatividade e biocompatibilidade condicionam suas aplicações.^{3,19,27,28}

Tabela 1. Tipos de ligas de Co utilizadas em aplicações biomédicas registradas na ASTM²⁵

Tipos de Ligas	CoCrMo Fundida F75-92	CoCrMo Forjada ASTM F799	CoNiCrMo Forjada ASTMF562	CoNiCrMoFe Forjada ASTM F1058	CoNiCrMoWFe Forjada ASTM F90
Cr	27,0 – 30,00	26,0 – 30,00	19,0 – 21,0	19,0 – 21,0	19,0 – 21,0
Mo	5,0 – 7,00	5 – 7	9,0 – 10,5	6,0 – 8,0	–
C	– 0,35	– 0,35	– 0,025	– 0,15	0,05 – 0,15
W	–	–	–	–	14,0 – 16,0
Fe	– 0,75	– 0,75	– 1,0	Ponderado	– 3,00
Ni	– 1,00	– 1,0	33,0 – 37,0	14,0 – 16,00	9,00 – 11,00
Co	Ponderado	Ponderado	Ponderado	39,0 – 41,0	Ponderado

Tabela 2. Ligas de Co-Cr e valores de suas propriedades mecânicas¹⁷

Tipo de Liga	CoCrMo Fundida ASTM F75	CoCrMo Forjada ASTM F799	CoNiCrMo Forjada ASTM F562	CoNiCrMoFe Forjada ASTM F1058	CoNiCrMoWFe Forjada ASTM F90
Resistencia à tração (MPa)	455	1000	1585	1240-1450	1310
Dureza (Hv)	300	450	-	-	-
Aalongamento (%)	8	9	8	1,7 – 1,8	12
Módulo de Yang (GPa)	200	230	-	-	-
Tenacidade (MPa)	665	1500	1795	2275	1172

6. Biocompatibilidade e Osseointegração

O biomaterial deve permanecer no organismo não provocando reações indesejadas, como inflamações, reações por corpo estranho e toxicidade, mediante a interação iônica e corrosão do implante no ambiente corporal. Todos os metais estão sujeitos ao ataque corrosivo, se o meio for suficientemente agressivo (reativo), assim, para se afirmar a possibilidade do uso de um material, deve-se fazer um estudo do conjunto: material metálico, meio corrosivo em condições operacionais. Em termos de resistência a corrosão e biocompatibilidade os aços inoxidáveis < CoCr < Ti e suas ligas.^{3,29}

A biocompatibilidade envolve todos os aspectos da função de dispositivos biomédicos, incluindo a interação de células e tecidos com os biomateriais implantados. Portanto, qualquer requisito de um dispositivo biomédico para desempenhar uma função útil é uma demanda adicional com base na segurança do tratamento clínico.³⁰ Com relação às possíveis reações biológicas que podem iniciar imediatamente após a implantação que um biomaterial no organismo quando os implantes são expostos a tecidos e fluidos corpóreo estão: alergias e inflamações locais e até sistêmicas, trombose, mutações genéticas e até câncer quando são ou possuem componentes carcinogênicos.²⁵

A análise da biocompatibilidade de materiais metálicos na Figura 4 está diretamente relacionado com a resistência à corrosão, dada pela resistência à polarização das substâncias, porque a biocompatibilidade depende da possibilidade de liberação de íons incompatíveis, tóxicos as células dos tecidos.³¹ Os elementos ou ligas apresentadas são usados nas composições de biomateriais e podem quando implantados sofrer corrosão, os possíveis íons liberados de zircônia, titânio, nióbio, tântalo e platina (Zr, Ti, Nb, Ta e Pt) são os mais biocompatíveis, já as ligas de cobalto e cromo (Co-Cr) são as mais resistentes a corrosão. Para implantes permanentes, ligas resistentes à corrosão, a desgastes, podem ser projetadas conforme a resistência a polarização nas condições de trabalho, as biocompatibilidades dos elementos das ligas nos tecidos vivos também devem ser observadas para que não se produzam ligas tóxicas ao organismo.

Além da biocompatibilidade o desenvolvimento de biomateriais com a habilidade de se unir ao tecido e com maior biofuncionalidade são objetos de pesquisas multidisciplinares que envolvem várias áreas das ciências e tecnologias. A adesão das próteses é um processo no qual o osso cresce na superfície do implante sem a formação de tecido fibroso na interface, visando reduzir o afrouxamento, soltura no decorrer do tempo, entre o implante e o tecido ósseo. As bioligas usadas nos implantes do tratamento de tecidos ósseos são encapsuladas por um tecido fibroso induzindo seu isolamento do osso circunvizinho, em relação a osseointegração o titânio a as ligas de titânio são os biomateriais mais biocompatíveis, em alguns casos não

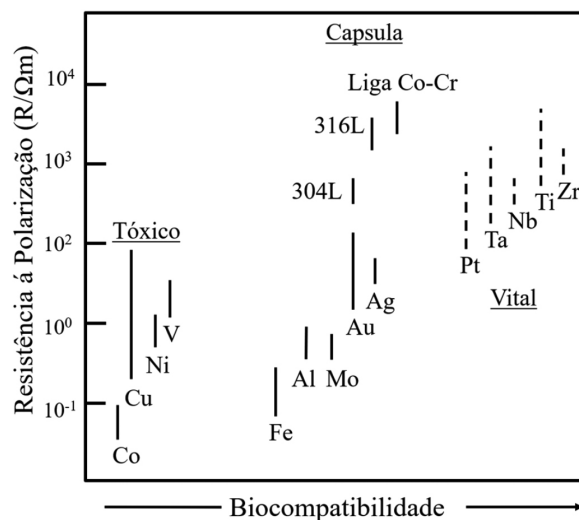


Figura 4. Relação entre polarização e biocompatibilidade entre substâncias usadas como biomateriais (adaptada da referência 3)

formando esse tecido fibroso. Esse tecido fibroso propicia a falha do implante, não possibilitando ligação química entre o implante e o osso.^{9,32,33}

As ligas de Co-Cr comerciais usadas em implantes são classificadas como bioinertes e até biotoleráveis, são materiais bioinertes com aplicações restritas a algumas áreas, tecidos ou órgãos, sendo tóxico em outros ambientes, sendo por isso frequente o uso de fino revestimento com o uso de biomaterial bioativo, como a hidroxiapatita, depositada por técnicas como *plasma-spray*.

Em 1991 Kokubo e colaboradores propôs que a exigência essencial para um material artificial se unir ao osso vivo, é a formação de um osso semelhante, a apatita, em sua superfície, quando implantado no corpo e a formação dessa apatita *in vivo*, pode ser reproduzida por um fluido corpóreo simulado de sigla inglesa (SBF), com concentração iônica próxima a do plasma de sangue humano. A formação de uma camada de apatita na superfície de ligas metálicas quando exposta em SBF fornece um indicativo da sua bioatividade.³⁴⁻³⁶

7. Revestimento de Superfícies

Os revestimentos de biomateriais bioinertes são uma opção para tornar possível a ligação direta do implante ao tecido vivo. Nenhum dos biomateriais metálicos: aços inoxidáveis, ligas de cobalto e cromo (Co-Cr), ligas a base de titânio, se ligam diretamente ao osso vivo, ou seja, não apresentam osseointegração. Por isso, esses materiais sintéticos não permanecerem fixo de maneira estável no osso circundante por um longo período. Os biomateriais bioativos mais usados em revestimentos são listados na Tabela 3, onde estão descritos os tipos as vantagens e desvantagens nos usos deles.

Esses biomateriais demonstraram promover a integração do implante diretamente no osso sem camada intermitente

Tabela 3. Revestimentos utilizados em biomateriais e seus efeitos ao sucesso do implante citar a fonte³⁷

Exemplos de materiais	Efeitos
Polímero tetrafluoretileno (TTFE), polimetilmetacrilato (PMMA), Ti, Co-Cr, etc	Rejeição do implante levando a falhas do implante
Biovidro, fosfato de cálcio sintético, incluindo hidroxiapatita (HAP)	Aceitação do implante levando ao sucesso da implantação
Polímeros ácidos e poliglicólicos poliláticos e compósitos de enxertos ósseos processados de todos os extratos ou proteínas de tecidos e sistema de suporte estrutural	Aceitação do implante levando ao sucesso da implantação

Tabela 4. Tratamentos de superfícies usados em ligas biomédicas²¹

Métodos	Camada modificada	Objetivo	Técnica usada
Mecânicos	Modificação da superfície em escalas micrométricas	Obtenção de diferentes rugosidades	Polimento, Secagem, Moagem
Litográficos	Modificação da superfície em escalas micro e nanométricas	Obtenção de diferentes padrões e rugosidade	Laser, camadas coloidais, feixes de elétrons, fotolitografia
Químicos	Modificação da superfície por meio químico Precipitação e partículas finas por Sol-gel Precipitação e partículas finas por evaporação térmica Adsorção e automontagem de biomoléculas	Obtenção de diferentes propriedades físico-químicas	Imersão em ácidos, peróxidos e substâncias química abrasivas Sol-gel CDV, PECVD Métodos Bioquímicos SAM's, LB
Físicos	Precipitação e partículas finas na forma de spray Precipitação e partículas finas por evaporação física Modificação das camadas superficiais Funcionalização	Obtenção de camadas rugosas Camadas densas, duras e resistentes ao desgaste e a corrosão Implantação iônica Grupos amino, hidroxílicos, carboxílicos e epóxis	Spray térmico, Chama, Crepitação sônica, Arco catódico, Evaporação Faixes de elétrons Nitretação, Íons de Ca, P, Na, etc Tratamento gasoso

de tecido conjuntivo, e pode reduzir a liberação de íons metálicos, contribuindo para a resistência à corrosão de implantes. Dentre os materiais bioativos a hidroxiapatita é o conteúdo mineral principal do osso e representa 43% de seu peso, sendo uma cerâmica muito utilizada em revestimentos de biometais, ela é estável, inerte, biocompatível e osseocondutora.

Além das técnicas de revestimento, as bioligas podem ser tratadas superficialmente por processos mecânicos, físicos e químicos, assim como mostrado na Tabela 4, que reuni os tratamentos de superfícies usados em ligas biomédicas.

8. Conclusão

Este artigo examinou ligas de Co-Cr usadas como biomateriais, quais os tipos, as propriedades mecânicas e biológicas. As ligas de Co-Cr são usadas mundialmente como biomateriais e são consideradas seguras em termos de propriedades mecânicas e resistência a corrosão. Novas ligas de Co-Cr considerando composições isentas de elementos tóxicos, que contribuam com o processamento e a melhoria nas propriedades de biocompatibilidade, bioadesão e módulo de elasticidades são demandas crescentes principalmente considerando: o envelhecimento

da população e a ocorrência de cirurgias de revisão relacionadas com o uso de biomateriais para tratamento de tecidos lesionados. Assim espera-se o desenvolvimento de novos biomateriais mais adequados a tratamentos médicos e mais duradouros considerando a maior expectativa de vida da população. Neste contexto, ainda é necessário o avanço em pesquisas para o desenvolvimento de bioligas com propriedades potencializadas.

Referências Bibliográficas

1. Pires, A. L. R.; Bierhalz, A. C. K.; Moraes, A. M.; Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova* **2015**, *38*, 7. [[Crossref](#)]
2. Yadav, S.; Gangwar, S.; An Overview on Recent progresses and future perspective of biomaterials. Em IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, *IOP Publishing* **2018**, *404*, 012013. [[Crossref](#)]
3. Chen, Q.; Thouas, G. A.; Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering: R: Reports* **2015**, *87*, 1. [[Crossref](#)]
4. Niinomi, M.; Nakai, M.; Hieda, J.; Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta biomaterial* **2012**, *8*, 3888. [[Crossref](#)]

5. Niinomi, M.; Recent progress in research and development of metallic structural biomaterials with mainly focusing on mechanical biocompatibility. *Materials Transactions* **2018**, *59*, 1. [[Crossref](#)]
6. Hudecki, A., Kiryczyński, G.; Łos, M. J.; In *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine*, Academic Press: Amsterdam, 2019, cap 7. [[Crossref](#)]
7. Williams, D. F.; On the nature of biomaterials. *Biomaterials* **2009**, *30*, 5897. [[Crossref](#)]
8. Huiskes, R. Ph.D.; Weinans, H. M. S.; Rietbergen, B. V. M. S., The Relationship Between Stress Shielding and Bone Resorption Around Total Hip Stems and the Effects of Flexible Materials, *Clinical Orthopaedics and Related Research* **1992**, *274*, 124. [[Crossref](#)]
9. Albrektsson, T.; Brånemark, P. I.; Hansson, H. A.; Lindström, J.; Osseointegrated Titanium Implants: Requirements for Ensuring a Long-Lasting, Direct Bone-to-Implant Anchorage in Man, *Acta Orthopaedica Scandinavica* **1981**, *52*, 155. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Kokubo, T.; Yamaguchi, S.; Growth of Novel Ceramic Layers on Metals via Chemical and Heat Treatments for Inducing Various Biological Functions, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2015**, *3*, 176. [[Crossref](#)]
11. Charnley, J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* **1960**, *42*, 28. [[Crossref](#)]
12. Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E.; *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 3a ed, Academic Press: Nova Iorque, 2004.
13. Long, M.; Rack, H. J.; Titanium alloys in total joint replacement – a materials science perspective. *Biomaterials* **1998**, *19*, 1621. [[Crossref](#)]
14. Narushima, T.; New-generation metallic biomaterials. *Metals for biomedical devices. Woodhead Publishing* **2019**, 495. [[Crossref](#)]
15. Antunes, L. H. M.; Lima, C. R. P.; Cobalt-Chromium Alloys – Properties and Applications. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering* **2018**, *1*. [[Crossref](#)]
16. Aherwar, A.; Singh, A. K.; Patnaik, A.; Cobalt Based Alloy: A Better Choice Biomaterial for Hip Implants. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs* **2016**, *30*, 1. [[Crossref](#)]
17. Antony, K. C.; Wear-Resistant Cobalt-Base Alloys, *JOM* **35** **1983**, *35*, 52. [[Crossref](#)]
18. Sumita, M.; Hanawa, T.; Teoh, S. H.; Development of nitrogen-containing nickel-free austenitic stainless steels for metallic biomaterials. *Materials Science and Engineering: C* **2004**, *24*, 753. [[Crossref](#)]
19. Viteri, V.; S.; Fuentes, E.; Titanium and titanium alloys as biomaterials. *Tribology-fundamentals and advancements* **2013**. [[Crossref](#)]
20. Rodil, S.; E.; Modificación superficial de biomateriales metálicos. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales* **2009**, *29*, 67. [[Link](#)]
21. Niinomi, M.; Nakai, M.; Hieda, J.; Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta biomaterialia* **2012**, *8*, 3888. [[Crossref](#)]
22. Allibert, C.; Bernard, C.; Valignat, N.; Dombre, M.; Co Cr binary system: experimental re-determination of the phase diagram and comparison with the diagram calculated from the thermodynamic data. *Journal of the Less Common Metals* **1978**, *59*, 211. [[Crossref](#)]
23. Nová, K.; Novák, P.; Dvorský, D.; Influence of alloying elements on the mechanical properties of a cobalt-based alloy produced with powder metallurgy. *Materiali in tehnologije* **2017**, *51*, 443. [[Crossref](#)]
24. Gomez, M.; Mancha, H.; Salinas, A.; Rodriguez, J. L.; Escobedo, J.; Castro, M.; Mendez, M.; Relationship between microstructure and ductility of investment cast ASTM F-75 implant alloy. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials* **1997**, *34*, 2003. [[Crossref](#)]
25. Niinomi, M.; Recent metallic materials for biomedical applications. *Metallurgical and materials transactions A* **2002**, *33*, 477. [[Crossref](#)]
26. Niinomi, M.; Metallic biomaterials. *Journal of Artificial Organs* **2008**, *11*, 105. [[Crossref](#)]
27. Zaman, H. A.; Sharif, S.; Kim, D. W.; Idris, M. H.; Suhaimi, M. A., Tumurkhuyag, Z.; Machinability of Cobalt-based and Cobalt Chromium Molybdenum Alloys - A Review. *Procedia Manuf* **2017**, *11*, 563. [[Crossref](#)]
28. Patel, B.; Favaro, G.; Inam, F.; Reece, M. J.; Angadji, A.; Bonfield, W.; Edirisinghe, M.; Cobalt-based orthopaedic alloys: Relationship between forming route, microstructure and tribological performance, *Materials Science and Engineering: C* **2012**, *32*, 1222. [[Crossref](#)]
29. Williams, D. F.; On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* **2008**, *29*, 2941. [[Crossref](#)]
30. Luo, J.; Wu, S.; Lu, Y.; Guo, S.; Yang, Y.; Zhao, C.; Lin, J.; The effect of 3 wt.% Cu addition on the microstructure, tribological property and corrosion resistance of CoCrW alloys fabricated by selective laser melting. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2018**, *29*, 130. [[Crossref](#)]
31. Manam, N. S.; Harun, W. S. W.; Shri, D. N. A.; Ghani, S. A. C.; Kurniawan, T.; Ismail, M. H.; Ibrahim, M. H. I.; Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review. *Journal of Alloys and Compounds* **2017**, *701*, 698. [[Crossref](#)]
32. Stevens, M. M.; Biomaterials for bone tissue engineering, *Materials Today* **2008**, *11*, 18. [[Crossref](#)]
33. Branemark, P. I.; Osseointegração e seu histórico experimental. *The Journal Of Prosthetic Dentistry* **1983**, *50*, 399. [[Crossref](#)]
34. Kokubo, T.; Takadama, H.; How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* **2006**, *27*, 2907. [[Crossref](#)]
35. Kokubo, T.; Bioactive glass ceramics: properties and applications, *Biomaterials* **1991**, *12*, 155. [[Crossref](#)]
36. Kokubo, T.; Yamaguchi, S.; Growth of novel ceramic layers on metals via chemical and heat treatments for inducing various biological functions. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2015**, *3*, 176. [[Crossref](#)]
37. Oréfice, R. L.; Pereira, M. M.; Mansur, H. S.; *Biomateriais: Fundamentos e Aplicações*, 1a ed., Editora Cultura Médica: Rio de Janeiro, 2012.