

**Introdução:** A depressão, o mais prevalente dos transtornos de humor, é considerada uma das doenças mais incapacitantes. Estudos evidenciam que o sistema glutamatérgico está envolvido nas desordens do humor, sugerindo que fármacos que atuam nesse sistema podem ser antidepressivos inovadores. N-acetilcisteína (NAC), um precursor de cisteína, é conhecida como mucolítica, antioxidante, e usada em intoxicações por paracetamol. No sistema nervoso central modula o antiporte cistina/glutamato localizado em astrócitos. Estudos clínicos sugerem benefícios de NAC em várias psicopatologias, incluindo depressão bipolar. Mostramos efeito tipo-antidepressivo de NAC (25,0 mg/kg) no teste de suspensão pela cauda (TST) em camundongos, sendo este efeito mediado por receptores glutamatérgicos AMPA. Como muitos pacientes são refratários ou abandonam o tratamento com antidepressivos, o objetivo deste trabalho foi investigar se há vantagens em se combinar NAC com antidepressivos de diversos mecanismos de ação. Na impossibilidade de se construir isobologramas com testes comportamentais graças ao número de animais, a abordagem usada foi investigar o efeito tipo-antidepressivo da combinação de doses subefetivas de NAC com doses subefetivas de antidepressivos de diferentes mecanismos de ação no TST. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados camundongos CF1 machos adultos (FEPPS). Após 1 hora em ambientação na sala de experimentação, grupos de animais foram tratados (intraperitonealmente) com NAC (5mg/kg) ou salina, e 30 min após com imipramina (5,0mg/kg), desipramina (2,5mg/kg), bupropiona (1,0mg/kg), fluoxetina (24,0mg/kg), escitalopram (1,0mg/kg) ou salina. 30 min após último tratamento, os animais foram individualmente suspensos pela cauda a uma altura de 50cm, e o tempo de imobilidade observado durante 6 min. Dados analisados por ANOVA/ Student-Newman-Keuls (SNK). **Resultados:** Os resultados mostraram que nas doses utilizadas NAC e/ou qualquer dos antidepressivos quando testados sozinhos não interferiram no tempo de imobilidade no TST. A combinação de NAC com desipramina (inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina), bupropiona (inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina) e fluoxetina (inibidor da recaptção de serotonina) não interferiu no tempo de imobilidade dos camundongos. Entretanto, a combinação de NAC com escitalopram (inibidor de recaptção de serotonina) ou imipramina (inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina) reduziu significativamente o tempo de imobilidade sugerindo ação tipo-antidepressiva da combinação. **Discussão:** Há evidências de que o mecanismo de ação de imipramina e escitalopram, além da inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, inclua o bloqueio de receptores glutamatérgicos NMDA. Como, através do trocador, NAC pode modular o sistema glutamatérgico, resultando aparentemente em ativação de receptores AMPA no TST, os dados sugerem que pode haver um somatório dos mecanismos de ação de NAC e escitalopram e/ou imipramina relevante para atividade antidepressiva. Estudos clínicos são necessários para verificar se o uso de NAC como adjuvante pode ser útil, quer seja na redução dos efeitos adversos de antidepressivos, utilizando doses menores, ou aumentando a eficácia do tratamento. Apoio: CNPq.